

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-513452

(43) 公表日 平成10年(1998)12月22日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/13	ADA	A 6 1 K 31/13	ADA
7/00		7/00	C
			D
7/06		7/06	
7/15		7/15	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平8-523692
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)2月2日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)8月4日
(86) 国際出願番号 PCT/US96/01289
(87) 国際公開番号 WO96/23490
(87) 国際公開日 平成8年(1996)8月8日
(31) 優先権主張番号 08/384, 263
(32) 優先日 1995年2月3日
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 コスメダーム・テクノロジーズ
アメリカ合衆国92037カリフォルニア州
ラ・ホヤ、ホリデイ・コート3252番
(72) 発明者 ハーン, ゲイリー・スコット
アメリカ合衆国92007カリフォルニア州
カーディフ・バイ・ザ・シー、ラグーン・
ビュー・ドライブ2371番
(72) 発明者 スーソン, デイビッド・オーレル
アメリカ合衆国92064カリフォルニア州
ボーウェイ、ボックスウッド・コート
12740番
(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚刺激を軽減するための製剤及び方法

(57) 【要約】

動物の皮膚刺激を抑制するための、複合的にプロトン化された有機ポリアミン (例えば、アミン含有側鎖を有するアミノ酸) を含む組成物及び製剤、並びにそれらを使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

1. 動物に局所適用する組成物であって、
局所用賦形剤；
動物に皮膚刺激を誘発し得る量で含有される刺激剤成分；及び
抗刺激剤量の多様なプロトン化アミノ基部分を有する1種又はそれ以上の水溶性ポリアミンを含む抗刺激剤成分
を含有する組成物。
2. 水溶性ポリアミンが、スペルミン、スペルミジン、プトレッシン、プロタミン、イミダゾール、ピペラジン及びHEPESからなる群から選ばれる請求の範囲1記載の組成物。
3. 水溶性ポリアミンが、正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有するアミノ酸である請求の範囲1記載の組成物。
4. アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンからなる群から選ばれる請求の範囲3記載の組成物。
5. 動物に局所適用する組成物であって、
局所用賦形剤；
動物に皮膚刺激を誘発し得る量で含有される刺激剤成分；及び
抗刺激剤量の正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有する1種又はそれ以上の水溶性アミノ酸を含む抗刺激剤成分
を含有する組成物。
6. 水溶性アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンからなる群から選ばれる請求の範囲5記載の組成物。
7. 抗刺激剤成分が正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有する少なくとも1種の誘導体化アミノ酸を含んでなり、該誘導体化アミノ酸は、アミノ酸、並びに、N- α -アミノ末端におけるRCO-又はR-形態の置換基、及び-NH₂、-NHNH₂、及び-NHR、-NR₂及び-OR形態のC-末端置換基〔ここで、Rは独立して、未分枝及び分枝、未置換及び置換の炭素数1～約10の低級アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基、炭素数約3～約20のアリール基、アルキルアリール

基、アラアルキル基及びシクロアルキル基、並びに $-NR_2$ の場合は、場合により環の複素原子として酸素又は窒素を含む5～8員複素環の（窒素原子に結合して）環状基を形成する基から選ばれる置換基である。】からなる請求の範囲5記載の組成物。

8. 誘導体化されたアミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンの誘導体から選ばれる請求の範囲7記載の組成物。

9. RCO置換基がアセチル置換基である請求の範囲7記載の組成物。

10. 誘導体化されたアミノ酸が、エステル型のアミノ酸である請求の範囲7記載の組成物。

11. 抗刺激剤成分が約10～約3000mMの濃度で存在する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

12. 抗刺激剤成分が約50～約2000mMの濃度で存在する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

13. 抗刺激剤成分が約100～約1000mMの濃度で存在する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

14. 抗刺激剤成分の量が、感受性ヒトにおける刺激剤成分による平均累積皮膚刺激を少なくとも20%抑制し得る量である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

15. 皮膚刺激抑制が、組成物の局所適用後の、感受性ヒトにおける刺痛、焼灼感及び痒みの1種又はそれ以上の平均低下であり、これは賦形剤中に刺激剤成分を含有し、抗刺激剤成分を含有しない対照製剤の局所適用後の、感受性ヒトにおける刺激レベルと比較した低下である請求の範囲14記載の組成物。

16. 感受性ヒトの少なくとも約10%において、刺激剤成分による累積皮膚刺激を少なくとも約40%抑制することのできる量で、抗刺激剤化合物を含有する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

17. 皮膚刺激抑制が、組成物の局所適用後の、感受性ヒトにおける刺痛、焼灼感及び痒みの1種又はそれ以上の平均低下であり、これは賦形剤中に刺激剤成分を含有し、抗刺激剤成分を含有しない対照製剤の局所適用後の、感受性ヒトに

おける刺激レベルと比較した低下である請求の範囲16記載の組成物。

18. 組成物が化粧品生成物である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

19. 組成物は、スキンエクスフォリアント、スキんピール又は皮膚細胞再生剤を含有する請求の範囲18記載の組成物。

20. 刺激剤成分は、カルボン酸、ケト酸、 α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸、レチノイド、パーオキシド及び有機アルコールからなる群から選ばれる請求の範囲18記載の組成物。

21. 刺激剤成分は乳酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

22. 刺激剤成分はグリコール酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

23. 刺激剤成分はサリチル酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

24. 刺激剤成分は乳酸及びサリチル酸又はそれらの塩の組合せから成る請求の範囲20記載の組成物。

25. 刺激剤成分はカプリロイルサリチル酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

26. 刺激剤成分はクエン酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

27. 刺激剤成分は、トレチノイン、レチノール、レチナールおよびそれらの誘導体からなる群から選択されるレチノイドである請求の範囲20記載の組成物。

28. 刺激剤成分はベンゾイルパーオキシドから成る請求の範囲20記載の組成物。

29. 刺激剤成分は酢酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

30. 刺激剤成分は、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ピルビン酸及びフェノールからなる群から選択する

1種又はそれ以上の成分から成る請求の範囲20記載の組成物。

31. 刺激剤成分は、トリクロロ酢酸又はその塩から成る請求の範囲20記載の組成物。

32. 組成物のpHが1～6である請求の範囲20記載の組成物。

33. 組成物のpHが2～4である請求の範囲20記載の組成物。

34. 刺激剤成分の濃度が約0.01～約50%である請求の範囲20記載の組成物。

35. 刺激剤成分の濃度が約0.5～約20%である請求の範囲20記載の組成物。

36. 組成物が制汗剤又はデオドラント生成物である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

37. 組成物が、サンスクリーン、日焼け、または日焼け処置生成物である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

38. 組成物は、防虫生成物である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

39. 組成物は、脱毛、ブレーサー、クリーム、フォーム、ゲルおよびアフターシェーブ生成物から成る群から選択するシェービングまたは除毛生成物である請求の範囲18記載の組成物。

40. 組成物は、ヘアケアまたはヘアトリートメント生成物である請求の範囲18記載の組成物。

41. 組成物は、シャンプー、コンディショナー、染毛剤、ダイ、ブリーチ、パーマネントウェーブおよびヘアストレイトナー生成物から成る群から選択する請求の範囲40記載の組成物。

42. 組成物は、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、シーラムおよびマスクから成る群から選択する請求の範囲18記載の組成物。

43. 組成物は顔用化粧品生成物である請求の範囲18記載の組成物。

44. 組成物は、クリーム、ローションおよびモイスチャライザーから成る群から選択する請求の範囲18記載の組成物。

45. 組成物が石鹼および洗剤から成る群から選ばれる請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
46. 組成物が局所薬剤生成物である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
47. 刺激剤成分がカプサイシンである請求の範囲46記載の組成物。
48. 組成物が、抗生物質、鎮痛剤、避妊剤、抗アクネおよび抗フケ生成物から成る群から選ばれる請求の範囲46記載の組成物。
49. 刺激剤成分がベンゾイルパーオキシドである請求の範囲48記載の組成物。
50. 組成物を、直腸または膣坐剤、フォーム、クリーム、ゲル、軟膏、灌注浴又は浣腸剤として調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
51. 組成物を、口腔、咽喉または唇への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
52. 組成物を、ロゼンジ、マウスウォッシュまたは含漱剤として調製する請求の範囲51記載の組成物。
53. 組成物を、液体、ゲル、クリーム、エマルジョン、懸濁液またはスティックとして調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
54. 組成物は、物理的アプリーケーターを伴って調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
55. 物理的アプリーケーターは、布、ティッシュ、綿棒、包帯およびウェットワイプから成る群から選択される請求の範囲54記載の組成物。
56. 組成物を呼吸器系への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
57. 組成物をミスト又はスプレーとして調製する請求の範囲56記載の組成物。
58. 組成物を耳への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
59. 組成物を生殖器系への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに

記載の組成物。

60. 組成物を眼への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

61. 組成物を胃腸系への投与用に調製する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

62. 少なくとも1種の第2の抗刺激剤を更に含有する請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

63. 抗刺激剤成分及び第2の剤の総量は、感受性ヒトにおける刺激剤成分による平均累積皮膚刺激を少なくとも20%抑制し得る量である請求の範囲62記載の組成物。

64. 抗刺激剤成分及び第2の剤の総量は、感受性ヒトの少なくとも10%において、刺激剤成分による累積皮膚刺激を少なくとも約40%抑制し得る量である請求の範囲62記載の組成物。

65. 第2の剤は、カリウムチャンネル仲介、調節もしくは遮断剤、カルシウムチャンネル遮断もしくは調節剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、ステロイド、非ステロイド抗炎症剤、アロエベラ、カモミール、 α -ビスアボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェインおよび他のキサンチン、並びにグリシルリチン酸およびその誘導体から成る群から選択する請求の範囲62記載の組成物。

66. 1種またはそれ以上の複合的にプロトン化されたアミノ基部分を有する水溶性ポリアミンを抗刺激量で含有する抗刺激剤成分を含む、動物の皮膚刺激を抑制する組成物。

67. 水溶性ポリアミンが、スペルミン、スペルミジン、プトレッシン、プロタミン、イミダゾール、ピペラジン及びHEPESからなる群から選ばれる請求の範囲66記載の組成物。

68. 水溶性ポリアミンが、正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有するアミノ酸である請求の範囲66記載の組成物。

69. アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンからなる

群から選ばれる請求の範囲68記載の組成物。

70. 1種またはそれ以上の正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有する水溶性アミノ酸を抗刺激量で含有する抗刺激剤成分を含む、動物の皮膚刺激を抑制する組成物。

71. 水溶性アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンからなる群から選ばれる請求の範囲70記載の組成物。

72. 抗刺激剤成分が正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有する少なくとも1種の誘導体化アミノ酸を含んでなり、該誘導体化アミノ酸は、アミノ酸、並びに、N- α -アミノ末端におけるRCO-又はR-形態の置換基、及び-NH₂、-NHNH₂及び-NHR、-NR₂及び-OR形態のC-末端置換基〔ここで、Rは独立して、未分枝及び分枝、未置換及び置換の炭素数1～約10の低級アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基、炭素数約3～約20のアリール基、アルキルアリール基、アラアルキル基及びシクロアルキル基であり、ならびに-NR₂の場合には、場合により環の複素原子として酸素又は窒素を含む5～8員複素環の（窒素原子に結合して）環状基を形成する基から選ばれる置換基である。〕からなる請求の範囲70記載の組成物。

73. 誘導体化されたアミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンの誘導体から選ばれる請求の範囲72記載の組成物。

74. 抗刺激剤成分が約10～約3000mMの濃度で存在する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

75. 抗刺激剤成分が約50～約2000mMの濃度で存在する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

76. 抗刺激剤成分が約100～約1000mMの濃度で存在する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

77. 皮膚刺激抑制が、既存の皮膚疾患又は皮膚刺激条件による皮膚刺激の軽減を示す請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

78. 皮膚刺激は、アトピー性皮膚炎、非アトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、湿疹、乾癬又は感染性疾患によるものである請求の範囲77記載の組成物

。

79. 皮膚刺激が眼の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

80. 皮膚刺激が呼吸器系の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

81. 皮膚刺激が胃腸系の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

82. 皮膚刺激が生殖器系の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

83. 皮膚刺激が粘膜の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

84. 皮膚刺激が皮膚表皮の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

85. 皮膚刺激が皮膚上皮の刺激である請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

86. 皮膚刺激が、日光、低湿度、風、低温、又は高温高湿条件の1種又はそれ以上への環境的暴露によるものである請求の範囲77記載の組成物。

87. 皮膚刺激は、刺激性化合物への暴露によるものである請求の範囲77記載の組成物。

88. 刺激性化合物暴露は、局所用生成物の適用によるものである請求の範囲87記載の組成物。

89. 生成物が、制汗剤、デオドラント、サンスクリーン、日焼け、日焼け処置、防虫、エキスフォリアント、スキんピール、皮膚細胞再生、香料、シェービング若しくは除毛、ヘアケア若しくはヘアトリートメント、アイケア若しくはコンタクトレンズ溶液、クレンザー、アストリンゼント、トニック、リンス、シーラム、マスク、顔用化粧品、クリーム、ローション、モイスチャライザー、石鹸、洗剤、及び局所用薬剤生成物からなる群から選ばれる請求の範囲88記載の組成物。

90. 組成物は、局所用生成物投与の前、それと同時、又はその後に投与するとの指示と共に包装する請求の範囲88記載の組成物。

91. 刺激性化合物暴露は、虫さされ又は植物によるものである請求の範囲87記載の組成物。

92. 皮膚刺激は、シェービング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び物理的皮膚傷害の1種又はそれ以上によるものである請求の範囲77記載の組成物。

93. 皮膚刺激は乾燥皮膚によるものである請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

94. 皮膚刺激を平均少なくとも20%抑制し得る量の抗刺激剤成分を含有する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

95. 被験者の少なくとも10%において、皮膚刺激を少なくとも約40%抑制し得る量の抗刺激剤成分を含有する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

96. 組成物は、直腸又は膣坐剤、クリーム、フォーム、ゲル、軟膏、かん腸又は灌注浴として調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

97. 組成物は、口腔、咽喉又は唇への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

98. 組成物は、ロゼンジ、マウスウォッシュ又は含漱剤として調製する請求の範囲97記載の組成物

99. 組成物は、眼への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

100. 組成物を物理的アプリーケーターにより調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

101. 組成物は、呼吸器系への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

102. 組成物をミスト又はスプレーとして調製する請求の範囲101記載の組成物。

103. 組成物を耳への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに

記載の組成物。

104. 組成物は、胃腸系への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

105. 組成物は、眼への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

106. 組成物は、生殖器系への投与用に調製する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

107. 第2の抗刺激剤少なくとも1種を更に含有する請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物。

108. 第2の剤は、カリウムチャンネル仲介、調節若しくは遮断剤、カルシウムチャンネル遮断若しくは調節剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、ステロイド、非ステロイド抗炎症剤、アロエベラ、カモミール、 α -ビスアボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェイン及び他のキサンチン、並びにグリシルリチン酸及びその誘導体からなる群から選択する請求の範囲107記載の組成物。

109. 適用した局所製剤に含まれる刺激剤成分に関する皮膚刺激を抑制する方法であって、請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物を動物に局所投与することを含んで成る方法。

110. 動物の皮膚刺激を抑制する方法であって、請求の範囲66～70のいずれかに記載の組成物を動物に局所投与することを含んで成る方法。

111. 刺激剤成分を含有する局所製剤の適用前約3時間以内に、組成物を投与する請求の範囲110記載の方法。

112. 刺激剤成分を含有する局所製剤の適用と実質的に同時に、組成物を投与する請求項110記載の方法。

113. 既存の動物皮膚疾患又は皮膚刺激条件による皮膚刺激を抑制するために組成物を投与する請求項110記載の方法。

114. 皮膚刺激は眼の刺激である請求の範囲110記載の方法。

115. 皮膚刺激は呼吸器系の刺激である請求の範囲110記載の方法。

- 1 1 6. 皮膚刺激は胃腸系の刺激である請求の範囲1 1 0記載の方法。
- 1 1 7. 皮膚刺激は生殖器系の刺激である請求の範囲1 1 0記載の方法。
- 1 1 8. 皮膚刺激は粘膜の刺激である請求の範囲1 1 0記載の方法。
- 1 1 9. 皮膚刺激は皮膚表皮の刺激である請求の範囲1 1 0記載の方法。
- 1 2 0. 皮膚刺激は皮膚上皮の刺激である請求の範囲1 1 0記載の方法。
- 1 2 1. 皮膚刺激は、日光、低湿度、風、低温、又は高温高湿条件の1種又はそれ以上への環境的暴露によるものである請求の範囲1 1 3記載の方法。
- 1 2 2. 皮膚刺激は、刺激性化合物への暴露によるものである請求の範囲1 1 3記載の方法。
- 1 2 3. 皮膚刺激は、シェービング、皮膚洗浄又は入浴、汗及び物理的皮膚傷害の1種又はそれ以上によるものである請求の範囲1 1 3記載の方法。

【発明の詳細な説明】**皮膚刺激を軽減するための製剤及び方法****技術分野**

本発明は、動物の皮膚刺激を抑制するための組成物及び製剤並びにそれらの使用方法に関する。

背景

ヒト又は動物の外観を変化するため、ヒト又は動物を環境から保護するため、又は治療、予防若しくは化粧の目的で皮膚又は他の組織に生物学的変化をもたらすために、ヒト又は動物の皮膚又は粘膜（以下、「皮膚」と称する）に、多くの物質が局所適用される。そのような物質は、通例、「局所用生成物」と称することができ、化粧品、一般市販局所用薬剤、処方局所用薬剤、及び他の種々の生成物（例えば石鹸及び洗剤）のような物質を包含する。

局所用生成物は種々の形態で存在し、それは、固体、液体、懸濁液、半固体（例えば、クリーム、ゲル、ペースト又は「スティック」）、粉末又は微分散液体（例えば、スプレー又はミスト）を包含する。局所用生成物の例は、通常、次のように分類される：「化粧品」、例えばスキンケア生成物（例えばクリーム、ローション、モイスチャライザー）、及び「トリートメント化粧品」、例えばエクスフォリアント（exfoliant）及び／又は皮膚細胞再生剤；香料、例えば香水及びコロン、並びに脱臭剤；シェービング関連生成物、例えばクリーム、「ブレーサー」及びアフターシェーブ；除毛剤及び他の除毛用生成物；皮膚清浄剤、トニック及びアストリンゼント；予め湿潤させたワイプ及びウォッシュクロス；日焼け用ローション及び日焼け止め（サンスクリーン）；浴用生成物、例えばオイル；アイケア生成物、例えばアイローション及びメイクアップリムーバー；フットケア生成物、例えばパウダー及びスプレー；皮膚着色剤及びメイクアップ生成物、例えばファンデーション、ブラッシュ、口紅、アイシャドー、アイライナー、リップカラー及びマスカラ；リップバーム及びスティック；ヘアケア・トリートメント生成物、

例えばシャンプー、コンディショナー、染毛剤、ダイ、ブリーチ、ストレイトナ

一、及びパーマネントウェーブ生成物；ベビー用生成物、例えばベビーローション、オイル、シャンプー、パウダー及びウェットワイプ；女性用衛生生成物、例えばデオドラント及び洗淨水；皮膚科医又は美容師によって適用される皮膚又は顔用ピールなどを包含する。通例、「局所用薬物」と分類される局所用生成物の例は、多種多様であり、次に例示するような一般市販生成物及び／又は処方生成物を包含する：制汗剤、防虫剤、眼用薬剤及びアイケア製品、点眼剤、再湿潤剤、塩類溶液及びコンタクトレンズ用溶液等を含む処置用及び非処置用薬剤、サンスクリーン及び日焼け処置剤、抗アクネ剤、抗生物質、局所用呼吸剤、処置用レチノイド、抗フケ剤、外用鎮痛剤、例えばカプサイシン生成物、局所用避妊剤、局所的ドラッグデリバリーシステム、胃腸用剤、坐剤及び浣腸剤、痔処置剤、生殖器系用剤、例えば膣用処置剤、ロゼンジ並びに処置効果又は他の効果を有する皮膚若しくは眼、鼻、耳、咽喉及び肺の粘膜を含む粘膜用の他の多くの生成物。他の局所用生成物は、手、顔及びボディ用石鹸及び洗剤、及び他の形態のスキנקリーナー、並びに家庭用洗剤及び他の多くの家庭用生成物、例えば溶媒、プロペラント、ポリッシュ、潤滑剤、接着剤、ワックスなどであって、局所適用するか、又は通常の使用時に身体に局所的に接触するものを包含する。

多くの場合、局所用生成物は、皮膚又は粘膜（「皮膚」）に適用すると「刺激」（種々の炎症症状を包含する）を起こし得る化合物を含有する。本発明は、そのような局所用生成物に伴う刺激を抑制するための組成物及び方法に関する。

局所用生成物により誘発される刺激は、その発症、頻度及び性質が、しばしばその生成物の使用者毎に異なる。感受性使用者における刺激の程度は、準臨床的ないし軽度ないし重度の範囲であり得る。「刺激」の一般的症状は、痒み（そう痒症）、刺痛感、焼灼感、打診痛、「引張感(tightness)」、紅斑（発赤）又は浮腫（膨張）を包含する。このような刺激応答は、局所用生成物のある化合物が皮膚に直接作用することによるものであるか、又は化合物のみ若しくはそれと皮膚成分の組み合わせ（例えば抗原）に対する直接の免疫系の応答によるものである。

痒みは、ヒト及び動物における最も一般的な皮膚症状の一種である。痒みとは

、その感覚の生じた部位を掻きたくなる感覚であると定義し得る。皮膚はすべて、化学的刺激、環境的曝露又は疾患過程に応答する痒み又は他の同様の感覚インパルスを伝達し得る知覚神経を有する。痒みを起こす神経は正確には特定されていないが、最も薄い無髄神経（C型有害受容器ニューロンと称される）が、痒みの発生に最も重要であると考えられる。Itch: Mechanisms and Management of Pruritus. Jeffrey D. Bernhard. McGraw-Hill, Inc. (サンフランシスコ、1994)、第1～22頁。皮膚の搔痒惹起神経は、最終的に痒みと知覚する多くの刺激条件[化合物曝露、環境的曝露（例えば皮膚を乾燥して痒くするようなもの）、及び疾患過程（例えばアトピー性皮膚炎）を包含する]に対する「最終的な共通経路（final common pathway）」であると考えることができる。多くの化学物質は、皮膚への局所適用により、痒みを生じ得る。最終的な痒みの原因が何であれ、経験される痒みは同じであり、掻きたい気持ちを起こさせる。

局所用生成物中に用いられる多くの成分が、既知の刺激剤であるか、又は刺激を起こす可能性を有する（特に「敏感な皮膚」を有する人にとって）。そのような刺激性成分は、香料、防腐剤、溶媒、プロペラント及び他の多くの成分（生成物の不活性成分と考え得るもの）を包含する。また、多くの局所用生成物の活性成分（薬物として分類し得る化合物を包含する）も、皮膚又は粘膜への適用により刺激を起こす。そのような成分は、次のようなものを包含するが、それに限定されない：エキスフォリアント及び皮膚細胞再生剤、抗アクネ薬物、制汗化合物、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、皮膚保護剤、防虫剤、サンスクリーン、ミスト若しくはスプレー形態の鼻及び呼吸器用薬剤などの多くの成分。1種類を越える化学刺激剤が存在すると、刺激作用は大きくなり得る。更に、化学成分が他の化学成分と、又は皮膚環境中で反応して新しい化合物を生成し得、それが刺激性であり得る。活性薬物成分を配合した賦形剤も、感受性の人に刺激を起こし得る（特に局所用コルチコステロイドのような薬物の場合）。

皮膚刺激を直接に引き起こす化合物に加えて、化合物のなかには、通常は刺激を起こさない他の化合物又は環境条件に対する皮膚の感受性を高めるものもある。

「エキスフォリアント」として作用する多くの化合物、例えばレチノイド（例えばトレチノイン、レチノール及びレチナール）、カルボン酸、例えば α -ヒドロキシ酸、（例えば乳酸、グリコール酸）、 β -ヒドロキシ酸（例えばサリチル酸）、 α -ケト酸、酢酸及びトリクロロ酢酸、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、ベンゾイルパーオキシド及びフェノールなどは、他の局所適用化合物、例えばモイスチャライザー、サンスクリーン、香料、防腐剤、界面活性剤（例えば石鹼、シェービングクリーム）及び他の局所用生成物による刺激に対し、皮膚をより感受性とし得る。エキスフォリアント及び他の成分はまた、環境条件（例えば日光、風、低温及び乾燥空気）、又は化合物（例えば抗原）に対する皮膚の感受性をも高め得るか、又は既存の皮膚疾患による刺激を高め得る。

一方、環境条件も、表皮の「バリア機能」を低下することによって、局所用生成物中の化合物に対する皮膚の感受性を高め得る。バリア機能とは、刺激を起こす可能性のある化合物が表皮の「死滅」細胞層から生存皮膚組織中に吸収され、又は侵入するのを最少限にする機能である。例えば極端な湿度は、局所適用した生成物による刺激を大きく高め得る。低湿度による非常に一般的な症状は「冬期そう痒」と言われるもので、多くの寒冷気候の非常に低い湿度（特に室内暖房を伴うもの）、又は夏期にエアコンディショナーの冷却空気に長時間曝されることによって、特に高齢者に生じる皮膚の痒みであり、これは局所用生成物の刺激作用を高め得る。更に、石鹼、洗剤、清浄生成物、シェービングクリーム、アルコール及び他の生成物（皮膚の保護作用を有する脂質及び／又は分泌物を幾分取り去るもの）は、通常は刺激を起こさない局所適用化合物の皮膚透過性及び感受性を高め得る。発汗のような正常な状態も、刺激性物質、例えば制汗剤、デオドラント又はサンスクリーンが孔又は腺から皮膚に侵入するのを促進して、刺激性を高め得る。高湿環境又は液体に皮膚が暴露されると、潜在的な刺激成分が皮膚へ浸透する能力が増す。同様に、感染、シェービング時の摩擦、洗浄若しくは入浴の反復

若しくは過剰、日光又は他の機械的摩擦若しくは外傷によっても、皮膚が感受性となるか、又は炎症を起こし得、その結果、その後、腋下デオドラント、アフターシェーブ又は他の局所用生成物を適用すると、刺激知覚応答が起こり得る。

皮膚刺激の化学的及び環境的原因に加えて、多くの人々が皮膚刺激剤に対し固有の感受性又は遺伝的体質を有する。例えば、呼吸アレルギーを持つ人は、刺激性化合物の吸収を高める過度に乾燥した皮膚を有する傾向にある。例えばアトピー性皮膚炎に伴い皮膚が過度に乾燥した患者は、多くの局所用生成物の刺激を受け易い。他の皮膚疾患及び症状、例えばアレルギー性若しくは非アレルギー性接触皮膚炎、喘息（低温又は乾燥空気の吸入によって起こり得る運動誘発性喘息を包含する）、枯草熱、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、乾癬、湿疹、カンジダ症、疱疹後神経痛、感染性疾患（例えば咽喉炎又はスキンローションによって悪化するもの）、虫さされなども、それ自体刺激を起こし、この刺激は、局所用生成物の適用によって、又は化学的若しくは環境的影響（例えばアレルゲン、冷氣、低湿度など）への曝露によって悪化し得る。他の多くの人々は、明らかな皮膚疾患とは無関係の症状として、皮膚感受性を示す。

刺激の正確な原因が何であれ、刺激を起こす傾向のある化合物を特定し、生成物中のその濃度を低下するか、又はそれを生成物から排除することによって、局所用生成物の起こし得る刺激を軽減するための試みが数多くなされてきた。そのような生成物の多くは、感受性の皮膚を有する消費者に刺激を起こす傾向を低下したことを示すように、「低アレルギー発現性」などと消費者に宣伝されている。しかし、多くの皮膚（粘膜を包含する）刺激応答は、本来アレルギー性ではない。いずれにせよ、刺激性化合物が生成物の活性成分であるか、又は製剤化、防腐若しくは他の目的で必要であるような場合には特に、刺激性化合物をすべて特定し又は排除することは、しばしば实际的でない。

一例として、エクスフォリアント及び関連のスキンケア生成物の分野においては、そのような生成物によって起こる刺激を軽減又は防止し得る組成物又は方法が、实际的及び工業的に実質的に必要とされている。通例のエクスフォリアントは、 α -及び β -ヒドロキシカルボン酸、例えば乳酸、グリコール酸サリチル酸

など、 α -ケト酸、例えばピルビン酸、並びに組み合わせ化合物、例えば酢酸及びトリクロロ酢酸、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸、グルコン酸、パーオキシド、フェノール、並びに皮膚細胞再生剤、例えばレチノイドを包含する。そのような生成物は、エキスフォリアント及び／又は細胞再生剤として、皮膚のしわ（特に顔のしわ）の発生又は程度の軽減のために、あるいは抗アクネ、抗「乾燥皮膚」又は皮膚白色化剤として用いられる。U. S. P. Nos. 4, 105, 782、4, 105, 783、4, 246, 261及び5, 091, 171（Yuら）及び5, 262, 153（Mishimaら）；W. P. Smith, "Hydroxy Acids and Skin Aging," Soap/Cosmetics Specialties, 1993年9月、第54頁（1993）。皮膚剥離に充分高濃度のヒドロキシ酸は、しばしば皮膚の刺激及び皮疹を起こすことがよく知られている。この刺激の危険性は、敏感な皮膚を有する人にとっては一層大きい。

局所用生成物中のヒドロキシー及びケト酸によって起こる刺激を軽減するための、Yuらによって報告された現在行われている方法は、強アルカリ金属塩基（例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）を加えて製剤のpHを上昇し、ヒドロキシ酸の酸性を低下するという含んで成る。このような方法は、報告されているように、生成するヒドロキシ酸塩の皮膚浸透能を低下することによりヒドロキシ酸の有益な効果（特に抗アクネ又は抗「乾燥皮膚」効果）を損なうという欠点を有する。Yuらはまた、非アルカリ金属塩基、例えば水酸化アンモニウム、又は有機塩基、例えば第一級、第二級若しくは第三級有機アミンとヒドロキシ酸とを反応させることによって、活性成分ヒドロキシ（又はケト）酸のアミン又はアンモニウム塩を生成する方法をも提案している。U. S. P. Nos. 4, 105, 782及び4, 105, 783（Yuら）。このような製剤化の効果もまた、製剤pHを非刺激レベルまで上昇することである。しかし、得られる製剤は、上昇したpH（低下した酸性）の故に、皮膚剥離又は抗しわ剤としての効果が低くなる（そのような剤は、好ましくはpH1～6、より好ましくはpH2～4であ

る)。Smithの前掲書、表1参照。エキスフォリアント生成物に伴う刺激を軽減する他の方法は、徐放性局所製剤、例えばポリマー含有賦形剤（例えば、Chessら、U. S. P. No. 4, 971, 800）又はマイクロスポンジ、及び例えば植物性抗刺激剤成分の配合（例えば、Smithら、U. S. P. No. 5, 028, 428）である。

従って、低pH（高酸度）の有機又は無機酸生成物による皮膚刺激は防止又は軽減するが、そのような酸のエキスフォリアント／細胞再生剤としての作用は低下しない組成物又は方法が必要であることが明らかである。より一般的には、通常は安全で有効な広範な局所用生成物によって起こる刺激を軽減し得る抗刺激活性を有する化合物を特定すること、又は種々の皮膚疾患及び症状、例えばアトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、喘息（運動誘発性喘息を包含する）、枯草熱、アレルギー性鼻炎、又は他の呼吸性炎症若しくは他の呼吸器系アレルギー、結膜炎、炎症性腸疾患、湿疹若しくは乾癬に伴うか、又は刺激性化合物又は環境条件（例えばアレルゲン、日光、冷氣又は極端な湿度）に曝露することによる刺激を低減することが、非常に望まれている。

後述の「詳細な説明」中でより詳しく説明するように、本発明は、局所用に適用する皮膚刺激剤による刺激の発生及び程度の軽減において、複合的にプロトン化された有機ポリアミン（即ち、2又はそれ以上のプロトン化アミノ官能性基を有する有機分子）が有効であるという、驚くべき発見に関する。これらのポリアミン抗刺激剤化合物において、複数（2又はそれ以上）のアミノ基部分（第1級、第2級、第3級又は第4級アミノ官能性のいずれのものであってもよい）は、局所適用組成物又は生成物の特定のpHにてプロトン化されている。本発明の複合的にプロトン化されたポリアミンは、正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有するアミノ酸及びそれらのアミノ酸の誘導体であることが特に好ましい。

アミノ酸は、タンパク質を構成する化学単位である。分類としての「アミノ酸」は、化学的には、自然界に見出されているいわゆる20種の「天然」アミノ酸に基づくものである。これらはすべて第1級アミノ官能性（ $-\text{NH}_2$ ）及びカルボン酸官能性（ $-\text{COOH}$ ）が、同じ炭素原子（ α -アミノ酸）又は隣接する炭素原子

子（例えば、 β -アミノ酸）に結合している。この種の同様の構造には α -イミノ酸（例えば、プロリン）が含まれる。更に、天然アミノ酸の類似体及び同族体（共に「非天然」アミノ酸と称される異性体及びエナンチオマー）も合成し得る。アミノ酸及びそれらの類似体及び同族体は、化学的に修飾して独特のアミノ酸構造を形成し得る。これらの修飾には、化学的修飾、又はアミノ基、カルボキシ基若しくは側鎖構造（誘導体）における置換によってアミノ酸を変性させること等が含まれる。

そのようなポリアミンの活性の正確な機構は知られていないし、本発明はいずれか特定の機構に限定されるものではない。しかしながら、特に、化合物が複数のプロトン化部位を有する場合、本発明の化合物に正電荷が存在することがこれらのポリアミンの抗刺激特性に寄与すると今日では考えられている。驚くべきことに、発明者らは、ポリアミン化合物が複数のプロトン化中心に加えて、負電荷官能性基を有する場合（例えば、HEPES、N-[2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-N'-[2-エタンスルホン酸]、約1～7の範囲pHにおいて、2つのプロトン化されたアミノ基部分及び1つの負電荷を帯びたスルホネート官能性基を有する一般的な生物学的緩衝剤）でさえも、本発明の化合物の抗刺激活性は保たれるということを見出した。関連する状況において、出願人は、種々の金属カチオンが皮膚刺激剤の局所適用によって引き起こされる痒みを低減させるために有効であるということを見出している。この点に関しては、1994年12月21日付けで本出願人が出願した「皮膚刺激を低減するための製剤及び方法 (Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation)」と題する米国特許出願第08/362,100、08/362,101、08/362,097、08/362,055、及び08/362,058に開示されている抗刺激剤を参照することができ、その内容は参照することによって本明細書に含まれる。

出願人はいずれかの特定の機構に拘束されることを望むものはないが、現在のところ、抗刺激剤化合物における正電荷（例えば、本発明のアミノ酸は、局所生成物に一般的に用いられる特定のpHに応じて、1又は2つのプロトン化され（及び正電荷を帯びた）部位を有する）は、表皮又は粘膜神経細胞と相互作用して刺

激感を防止又は軽減し、及び／又は皮膚刺激剤の適用により活性化される皮膚細胞の刺激誘導成分を妨害することによって、刺激を軽減し得ると考えられている。即ち、この正電荷は、例えば、イオンチャンネル若しくはポンプの作用を遮断もしくは妨害すること、又は経膜作用能を変化させることなどによって、皮膚神経細胞の脱分極または再分極能を変化させることができ、又は正電荷は神経伝達物質の放出抑制によって神経インパルスの神経細胞間の伝達を妨害することができる。プロトン化されたポリアミンにおける正電荷は、細胞膜に非特異的に結合して電荷遮蔽効果に寄与し、従って、細胞のイオン調節活性を変化させることができる。

アミン、特にアミノ酸は、種々の市販の局所用生成物、特に化粧品、例えば皮膚用クリーム又は軟化剤及びヘアケア製品に広く見出される。アミノ酸はその湿潤化特性のために水及び他の成分の経皮吸収性を向上させると考えられているため、これらの製品には少量のアミノ酸が添加されている (A Consumer's Dictionary of Cosmetic Ingredients; 第3版, Ruth A. Winter編 (Crown Publishers, New York, 1989), p33; U. S. P. No. 4, 732, 892 (Sarpotdar等))。更に、ある種のアミノ酸の特定の形態のものは種々の用途の局所用皮膚製剤に用いられている。例えば、負電荷を帯びた酸性側鎖を有するアミノ酸であるグルタミン酸の塩は、虫さされに伴う不快感を緩和する局所用製剤に有用であることが見出されている (U. S. P. NO. 4, 062, 937 (Rea) 参照)。ジヒドロキシエチルグリシンナトリウムは清浄化及び消毒用溶液の製剤に使用されており、これも傷み及び痒みを軽減すると称されている (U. S. P. NO. 4, 868, 213 (Farrish) 参照)。更に、酪酸により形成されるアミノ酸のN-アシレート及びそれらの塩は、ヒトの皮膚のしわの処理に用いられている (U. S. P. NO. 4, 859, 653 (Morelle等))。

ヒトの皮膚は複雑な感覚及び構造的環境を有する。例えば、皮膚は、高温、低温、圧力、痛み、痒みなどの異なる知覚を導く刺激を分類するように特異化及び配置された神経及び高特異的知覚器官を有する。皮膚の神経は、通常の知覚刺激に加えて、内在又は異種化合物、例えばプロテアーゼ、プロスタグランジン、補体系分子、アレルゲン、マイトジェンなどの、組織傷害又は環境曝露によって生

じ得る化合物にも応答する。一つの知覚刺激源に有効に対抗する剤（例えば皮膚炎症を処置するステロイド剤）も、他の知覚刺激（例えば圧力、高温、又は適用したスキンケア生成物によって起こる一時的刺痛感若しくは痒み）には有効でない。一方、処置部分のすべての知覚又は運動活性を抑制するのに有効な局所麻酔剤は、一つの知覚（例えば一時的刺痛感又は痒み）のみを排除したい場合には望ましくない。表皮構造マトリックスは「バリア機能」を有し、異種材料（一時的処置剤を包含する）の侵入を防止又は抑制する傾向にあるので、問題は更に複雑になる。

従って、皮膚において、ある特定の知覚応答（例えば痛み又は痒み）を抑制するには有効であるが、同組織における他の神経応答（例えば触覚）には悪影響を及ぼさない剤を特定することが望まれる。

本発明は、例えば麻酔剤の使用によって引き起こされるような悪影響を伴うことなく、種々のソースからの特定の刺激作用を軽減する組成物及び方法を提供するものである。

本明細書において引用する刊行物、特許及び他の参照物はすべて、参照することにより本明細書に包含する。

発明の概要

本発明は、速効で有効かつ安全な局所皮膚抗刺激剤作用を提供する成分として、複合的にプロトン化された有機ポリアミン（2又はそれ以上でプロトン化されたアミノ官能性基を有する有機分子）、好ましくは正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有するアミノ酸及びそれらの誘導体を使用すること、並びにそのような化合物を含有する製剤に関する。本発明の一目的は、化学的又は環境的曝露によるか、又は組織の炎症、傷害若しくは他の皮膚病による皮膚刺激を抑制し得る成分、製剤及び使用方法を提供することである。本発明は、他の刺激性成分を含有する生成物、例えば、化粧品、例えば特にヒドロキシ酸若しくは他のエキスフォリアントを含有する生成物、フェイシャルピール、シェービング生成物、サンスクリーン生成物、デオドラント及び前記のような他の化粧品、並びに刺激性活性成分又は賦形剤を含有する局所薬物生成物、及び他の生成物、例えば石鹸、洗剤、溶媒な

どであって、使用時に身体に局所適用するか、又は局所曝露する生成物を局所適用することによって起こり得る刺激を防止、軽減又は除去するのに特に有用である。即ち、本発明は、局所用生成物によって起こり得る皮膚刺激を防止又は軽減し得る製剤及び成分の明らかな必要性を満足するものである。本発明は、皮膚疾患又は他の条件、例えば刺激性化合物曝露若しくは風、高温、低温及び極端な湿度の影響によって起こる皮膚刺激（そのような条件に付随する本質的刺激、及び局所用生成物の適用によって悪化し得るそのような刺激を包含する）によって起こる皮膚刺激の防止、軽減又は除去にも有用である。

好ましい態様において、本発明のポリアミン抗刺激剤は、適当な局所用賦形剤中に約10～約3000mM、より好ましくは約50～約2000mM、最も好ましくは約100～約1000mMの濃度で含まれる。

他の好ましい態様においては、本発明のポリアミンを、刺激を起こす可能性のある成分を更に含有する局所用生成物製剤中に組み合わせる。この場合、ポリアミンは、刺激剤成分による刺激を軽減又は除去するのに有効な総量で存在する。そのような特に好ましい態様において、本発明のポリアミン抗刺激剤成分をヒドロキシ酸又は他のエキスフォリアント製剤中において、ヒドロキシ酸製剤のpHが1～6、より好ましくは2～4に保たれるように組み合わせる。製剤が無水担体を用いたものである場合は、製剤の酸性は通常のpHでは表せないことがあるが、そのような酸性は細胞内及び細胞外に水が存在する皮膚に製剤を適用する際に表われ得ると理解し得る。

他の態様においては、他の抗刺激剤、例えばステロイド若しくは非ステロイド抗炎症剤又は他の材料、例えばアロエベラ、カモミール、 α -ビスアボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェイン若しくは他のキサンチン、グリシルリチン酸及びその誘導体、あるいは他の抗刺激剤種、例えば本発明者により1994年12月21日に出願された同時係属米国特許出願番号08/362100、08/362101、08/362097、08/362058及び08/362055（“Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation”と題する）に記載の剤と共に、本発明

の化合物を製剤中に組み合わせて、多重に抗刺激剤作用を達成し得る。

更に、総混合濃度が上記の範囲内となるように別の種類のポリアミンの分画成分を組み合わせる場合には、本発明のポリアミン抗刺激剤の抗刺激特性は加成的なものであると現在では考えられている。従って、本発明のアミノ酸抗刺激剤の混合物又は組合せは、いずれかの抗刺激剤成分の濃度とは無関係に、刺激特性を軽減するのに効果的な適当な総濃度にて使用することができると考えられる。

本発明は更に、1種又はそれ以上の本発明のポリアミンを抗刺激剤有効量で含有する製剤を局所適用することを含んで成る、皮膚刺激の処置、軽減又は除去方法をも提供する。この製剤は更に、1種又はそれ以上の、刺激を起こし得る成分をも含有し得る。また、この製剤は、刺激を起こし得る成分を含有する他の生成物とは別に、その適用前に適用してもよく、製剤は、皮膚疾患、化学的刺激剤曝露若しくは環境曝露のような条件による刺激の発生を防止するか、既存の刺激を処置するために、単独で適用してもよい。

詳細な説明

本発明に関しヒト臨床試験を行ったところ、正電荷を帯びた窒素含有側鎖を有するアミノ酸（又はそれらの誘導体）を含む複合的にプロトン化された水溶性ポリアミンは、適当な賦形剤中の濃度で皮膚に局所適用すると、ヒドロキシ乳酸皮膚刺激剤の乳酸の局所適用によって誘発する比較的重度の刺痛感、焼灼感、打痛感、痒み及び／又は紅斑を抑制するのに有効であることがわかった。そのような抗刺激剤成分を含む製剤は、エキソフォリアント、サンスクリーン、レチノイド、制汗剤、デオドラント、抗アクネ剤及び他の生成物（知覚刺激を起こし得る成分を含有する）による、広範な局所用生成物誘発刺激応答を抑制するのに有用である。例えば、本発明の化合物は、 α -又は β -ヒドロキシ酸、 α -ケト酸及び他のカルボン酸、並びにレチノイド、フェノール、パーオキシド、及び家庭及び美容師用の一般市販局所用生成物中の同様の刺激剤（例えば、1-ピロリドン-5-カルボン酸、カプリロイルサリチル酸、 α -ヒドロキシデカン酸、 α -ヒドロキシオクタン酸、グルコノラクトン、メトキシプロピルグルコンアミ

ド、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、ベンジル酸及びグルコン酸）、

及びそのような刺激剤を高用量（例えば12%w/w又はそれ以上）で含有するある種の処方局所薬剤中の同様の刺激剤によって起こる皮膚刺激を防止又は軽減するのに有用である。そのような刺激性成分の組み合わせ（例えば乳酸／サリチル酸組み合わせ、及びヒドロキシ酸／レチノイド組み合わせ）による刺激、及びそのような成分の純粋な異性体による刺激も、本発明の製剤によって抑制することができる。更に、そのような化合物を含有する製剤は、局所用生成物に対し本質的に過敏な皮膚（例えば、乾燥皮膚、「冬期そう痒」、及び他の炎症又は傷害状態）における刺激の軽減、並びにそのような状態で局所用生成物を別に適用していない際の刺激の軽減にも有用である。本発明の製剤は、ヒト以外の動物の皮膚刺激、例えば、ノミ又は他の皮膚疾患若しくは症状によるイヌ又はネコの刺激及びそれによる搔傷を処置するのに有用である。

本発明の抗刺激剤化合物及び製剤の他の利点は、リドカイン及び他の同様の皮膚局所麻酔剤が示す望ましくない麻酔副作用を持たない、ということである。本明細書記載の臨床試験に使用した化合物の溶液を適用すると、被験者は通例、賦形剤のみによって起こる感覚以外には何の感覚も訴えず、正常な知覚は損なわれなかった。

本発明のプロトン化ポリアミンには、直鎖及び分枝ポリアミン並びに複素環状アミンが含まれる。これらのポリアミン分子のプロトン化されたアミノ基部分は、第1級、第2級、第3級又は第4級アミノ官能性であってよい。本明細書に記載するアミノ酸化合物に加えて、ポリアミン抗刺激剤化合物は、スぺルミン、スぺルミジン、プトレッシン、プロタミン、HEPES、イミダゾール、及びピペラジンからなる群から選ばれるものが好ましい。その理由は、これらのポリアミンは、酸性条件（低pH）において2又はそれ以上のプロトン化されたアミノ基を有するからである。

本発明のポリアミンがアミノ酸である場合、それらは、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンからなる群から選ばれることが好ましい。その理由は、これらのアミノ酸は、生理学的pH範囲およびそれ以下のpH範囲において、正

電荷を帯びたN- α -アミノ基の他に、正電荷を帯びた側鎖アミノ官能性基を有するためである。アルギニン、リシン、ヒスチジンおよびオルニチンは、低pH (pH<5) では、主として2つの正電荷部分を有し、1つの正電荷部分は側鎖アミン基であり、もう1つの正電荷部分はアミノ酸主鎖のN- α -アミノ末端である。

前述のアミノ酸に加えて、それらのアミノ酸の置換又は誘導体化されたものも本発明の範囲に含む。誘導体化されたアミノ酸には、アミノ酸の類似体形態のものも含まれる。好ましい置換体には、アミノ酸のN- α -アミノ末端におけるR-CO-又はR-形態の置換体、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 及び $-NHR$ 形態のカルボキシ(C)-末端置換体が含まれ、アミノ酸のN- α -アミノ末端及びC-末端のいずれか又は両方における置換体であつてよい[ここで、Rは独立して、未置換又は置換アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基(分枝又は未分枝のいずれであってもよく、好ましくは炭素数1~約10である)、若しくはアリール基、アルキルアリール基、アラアルキル基若しくはシクロアルキル基(好ましくは炭素数約3~20である)、又は $-NR_2$ 形態の場合に、R-基は、場合により環の複素原子として酸素又は窒素を含む5~8員複素環の(窒素原子に結合する)環状基を共に形成する]。

アミノ末端アセチル置換基は、誘導体化アミノ酸化合物として特に好ましい置換基である。未置換若しくは低級アルキル置換アミノ基、又は低級アルコキシ若しくは単環アリールオキシ基から形成されるカルボキシ末端置換基のアミド化又はエステル化が好ましく、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 形態の基は特に好ましい。アミド化置換体は特に好ましい。 $-NR_2$ 構造のアミド化基が環状形態である場合、N-モルホリノ複素環状構造が好ましい。

他の適当な置換基は、市販のものが容易に入手でき、又は当業者が調製でき、通常の試験により抗刺激活性を評価することができる。

更に、本発明のアミノ酸抗刺激剤化合物はD体及びL体のいずれも刺激軽減活性を有することが見出されている。アルギニンのトリアミン側鎖部分であるグアニジニウムも刺激の軽減に有効で有り得ると期待されている。同様に、他の異性

体形態のもの、同族体及びアミノ酸化合物の適当な塩も活性を有すると予測される。

本発明の製剤

本発明の抗刺激剤局所製剤は、動物（特にヒト）の皮膚に投与するのに適当な局所用賦形剤、及び既発又は未発生の皮膚刺激又は炎症を軽減、抑制又は除去するのに有効な量で、1種又はそれ以上の本発明のポリアミン抗刺激剤化合物を含有する。一態様において、抗刺激剤局所用製剤は、皮膚刺激（例えば炎症を伴う症状）を誘発し得る刺激剤成分、例えば化粧品若しくはスキンケア生成物成分、又は薬剤活性成分若しくは薬物成分をも含有する。

本発明の抗刺激剤において使用するポリアミン抗刺激剤化合物は、なくすることが求められる皮膚刺激及び／又は炎症症状（例えば炎症）を防止又は軽減（以下、「抑制」）するのに有効な濃度にて局所用製剤に含まれる。製剤は、好ましくは、選ばれた化合物を、適当な局所用賦形剤中に約10～約3000mM、より好ましくは約50～約2000mM、最も好ましくは約100～約1000mMの濃度で含有する。適当な濃度は、本発明の1種のポリアミン抗刺激剤化合物を使用しても、又は所望の総濃度が得られるように複数の異なる化合物を組み合わせても達成することができる。他の抗刺激剤化合物を製剤中に含む場合、本発明の化合物をより低い濃度で使用することもできる。

好ましい濃度は、%w/v又は%w/wとしても表され、製剤中の賦形剤及び他の成分の密度に応じて変化し得る。即ち、例えば、賦形剤が0.93g/mlの密度を有し（例えば95%エチルアルコールと水との体積比50:50の混合物中）、窒素化合物をヒスチジン（式量155）の形態で導入する場合、モル濃度値はおおよ次のように対応する：

100mM：	0.78% (w/v)	0.83% (w/w)
500mM：	3.88% (w/v)	4.17% (w/w)
1000mM：	7.75% (w/v)	8.33% (w/w)

前記の好ましい濃度範囲は、通常の局所用量が、皮膚面積5cm×5cm(25cm²)

当たりで、製剤約0.5gであり得ることを想定したものである。臨床試験によると、そのような好ましい濃度範囲は通例皮膚刺激の抑制に有効である。通常该局所用賦形剤中において化合物は容易に製剤化でき、皮膚適用の際、明らかに目に見える残渣を残さないことがわかった。より高濃度の製剤（例えば飽和ペースト又は他の形態）も、特に見目を問わない場合（例えば医薬用途）には、有効に使用し得る。

更に、本発明のポリアミン抗刺激剤化合物の濃度を最適化するため、及び特定の製剤又は刺激処置に対してより低いか若しくは高い濃度が適当であることを確かめるために、下記のような臨床的評価法を容易に採用し得る。例えば、使用者が一定の皮膚面積に通例適用する製剤量（例えばローションと液体スプレー賦形剤とが異なるように、局所用賦形剤の物理的性質によって異なり得る）を考慮して、濃度を調節し得る。同様に、皮膚浸透性向上成分、又は角質層から抗刺激剤活性を示す部位への化合物浸透を向上する他の剤を製剤が含有する場合は、化合物の必要量を低下し得る。好ましくは、本発明の製剤は、感受性個体において刺激を少なくとも約20%又はそれ以上抑制することのできる量で、1種又はそれ以上のポリアミン抗刺激剤化合物を含有する。（これは、下記臨床プロトコルに例示するように、感受性被験者群を通じての平均累積刺激低下として測定される。）また、本発明の製剤は、感受性のヒトの少なくとも約10%において、刺激を少なくとも約40%又はそれ以上抑制することのできる量で、抗刺激剤化合物を含有する。（これは、被験者毎の累積刺激低下（処置面、対、対照面）として測定される。）後者の測定値は、本発明の製剤が（多くの処置生成物と同様に）、感受性のヒトの全部ではなく一部に顕著な効果をもたらす場合があり得るという事実を反映するものである。

本発明の化合物の最適濃度は、本発明のポリアミン抗刺激剤化合物と共に他の抗刺激剤成分が製剤に含まれる場合に、前記の好ましい範囲よりも（又は範囲内で）低下し得る。特に、例えばカルシウムチャンネル遮断若しくは調節剤、又は他の抗刺激剤（例えばステロイド又は非ステロイド抗炎症剤）を同程度の濃度で使用することによって、同程度の抗刺激剤活性レベルを維持しながら、抗刺激物

質の量を低下（例えば半減）し得る。適当な更なる抗刺激剤成分の例は、本出願人による1994年12月21日出願の同時係属米国特許出願番号08/362100、08/362101、08/362097、08/362058及び08/362055（“Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation”と題する）に記載されており、それらを引用により本発明の一部とする。他の抗刺激剤成分、例えばアロエベラ、カモミール、 α -ビスアボロール、コラ・ニチダ抽出物、緑茶抽出物、茶木油、甘草抽出物、アラントイン、尿素、カフェイン若しくは他のキサンチン、及びグリシルリチン酸及びその誘導体を、刺激作用又は症状の更なる抑制のために、本発明の製剤に有利に組み合わせてもよい。

本発明の化合物は通例、十分な可溶性を有する形態の選ばれた化合物を、例えば（例えば、アミノ酸化合物の側鎖が正電荷を帯びて）ポリアミンが複合的にプロトン化されているような適当なpHにて、記載するような他のスキんケア成分と共に、選択した製剤賦形剤中に混合することによって、本発明の製剤中に配合する。製剤化の観点から、選択する化合物は、所望の物理的性質及び局所適用性質を有する一貫した製剤が得られるように、製剤賦形剤中に充分可溶であることが好ましい。また、選択する化合物は、皮膚適用時に化合物成分が皮膚の水含有環境中に取り込まれるように、充分水溶性であることが非常に好ましい。更に選択する抗刺激剤が局所的に許容し得るものでなければならず、好ましくはそれ自体刺激性、毒性又は他の有害作用を使用者に及ぼさないものであることは明らかである。

本発明の製剤に使用する適当な局所用賦形剤は、化粧品及び薬剤の分野でよく知られており、次のような賦形剤（又は賦形剤成分）を包含する：水；有機溶媒、例えばアルコール（特に皮膚から容易に蒸発し得る低級アルコール、例えばエタノール）、グリコール（例えばグリセリン）、脂肪族アルコール（例えばラノリン）；水と有機溶媒の混合物（例えば水とアルコール）、有機溶媒、例えばアルコールと、グリセリン（及び場合により水）の混合物；脂質系材料、例えば脂肪酸、アシルグリセロール（油、例えば鉱油、及び天然若しくは合成物由来の脂肪を包含する）、ホスホグリセリド、スフィンゴ脂質及びワックス；タンパク質系

材料、例えばコラーゲン及びゼラチン；シリコーン系材料（不揮発性及び揮発性）、例えばシクロメチコン、ジメチコノール及びジメチコンコポリオール(Dow Corning)；炭化水素系材料、例えばワセリン及びスクアレン；アニオン性、カチオン性及び両性界面活性剤並びに石鹼；徐放性賦形剤、例えばマイクロスポンジ及びポリマーマトリックス；安定化及び懸濁剤；乳化剤；並びに皮膚への投与に適当な他の賦形剤及び賦形剤成分、及び上記の、又は当分野で既知の局所用賦形剤成分の混合物。賦形剤は更に、適用製剤の安定性又は有効性を改善するのに適した成分、例えば防腐剤、抗酸化剤、皮膚浸透促進剤、徐放性材料などをも包含し得る。そのような賦形剤及び賦形剤成分の例は当分野でよく知られており、例えば、Martindale-The Extra Pharmacopoeia(Pharmaceutical Press, London 1993)及びMartin (編), Remington's Pharmaceutical Sciences. に記載されている。

適当な賦形剤の選択は、製剤が達成すべき物理的形態の投与方法によって変化し得る。適当な形態の例は、液体（本発明の化合物が溶解した形態、懸濁液、エマルジョンなどを包含する）；固体及び半固体、例えばゲル、フォーム、ペースト、クリーム、軟膏、「スティック」（例えばリップスティック又は腋下デオドラントスティックの形態）、パウダーなど；リボソーム又は他のデリバリー賦形剤を含有する製剤；直腸又は陰坐剤、クリーム、フォーム、ゲル、軟膏、浣腸剤、灌注浴などを包含する。通常の投与方法は、指による適用；布、ティッシュ、綿棒、スティック又はブラシのような物理的アプリーケーターを用いる適用（例えばアプリーケーターを適用直前に製剤に浸すか、又は既に製剤を含んだ調製アプリーケーター（例えば処理又は予め湿潤した包帯、ワイプ、ウォッシュクロス又はスティック）を皮膚に適用又は付着することによって行う）；噴霧（ミスト、エアロゾル又はフォーム噴霧、例えば鼻用噴霧剤を包含する）；ドロPPER適用（例えば点耳又は点眼剤の場合）；散布（例えば粉末状製剤の場合）；浸漬；及び注射（特に皮内又は皮下注射）を包含する。例えば真皮へのデリバリーを向上するために、イオン電気導入法又は他の電磁的に促進したデリバリー系を有利に使用してもよい。

種々の形態の製剤を調製するための方法及び材料は、Anthony L. L. Hunting (編), "A Formulary of Cosmetic Preparations (Vol. 2) - Creams, Lotions and Milks," Micelle Press (England, N. J. 1993). 例えばChapter 7, pp. 5-14 (油及びゲル) ; Chapter 8, pp. 15-98 (塩基及びエマルジョン) ; Chapter 9, pp. 101-120 ("多目的生成物") ; Chapter 10, pp. 121-184 (クレンジングマスク、クリーム、ローション) ; Chapter 11, pp. 185-208 (ファンデーション、バニシング及びデイクリーム) ; Chapter 12, pp. 209-254 (エモリエント) ; Chapter 13, pp. 297-324 (フェイシャルトリートメント生成物) ; Chapter 14, pp. 325-380 (ハンド生成物) ; Chapter 15, pp. 381-460 (ボディ及びスキนครリーム及びローション) ; 及びChapter 16, pp. 461-484 (ベビー用生成物) に記載されており、これらを引用により本発明の一部とする。

本発明の製剤は最も好ましくは、製剤が（共存する成分を伴って）皮膚への適用時に実質的に目に見えないように調製する。このことは、顔又は他の身体露出部分に適用する多くの化粧品製剤の場合に特に当てはまるが、身体の新露出部分に適用しても製剤が目に見えないことが通例望ましい。場合によっては（特に着色した顔用スキンケア生成物、例えば紅、あざ被覆剤、リップスティックなどの場合は）、製剤が皮膚上で目に見えるように設計することができ、そのような場合にはポリアミン抗刺激剤化合物自体は「目に見えない」こと（即ち、皮膚に適用した製剤全体としての外観を損なわないこと）が望ましいと理解される。

本発明の他の態様においては、本発明の抗刺激剤種は、咽喉炎、口角びらん、歯肉刺激又は炎症など（例えば潰瘍又は胸やけの場合は、香辛料又は酸性食品により悪化し得る刺激を包含する）によるような、口腔、咽喉又は他の上部胃腸系部分の痛み又は刺激を処置するために、局所用経口投与形態に調製し得る。そのような経口投与に適当な形態は、液体（例えばマウスウォッシュ又は含嗽剤溶液、ロゼンジ、錠剤、丸薬及びカプセル剤を包含する。本明細書中に記載の他の局所用形態を同様に、上記のような経口製剤中に使用する成分は、無毒性であるものを選択すべきである。本発明に使用するのに適当な経口製剤の調製方法は、当分野でよく知られている。

同様に、直腸、膣、鼻、肺、呼吸器、咽喉、耳及び眼への適用に適用する製剤が考えられ、容易に製造することができる。

臨床的結果

本発明の製剤の抗刺激剤作用は、多くの臨床試験において試験し、確認した。その結果を以下の実施例に記載する。実施例においては、本明細書中に記載の種々の態様及び好ましい態様を更に説明するが、それは例示に過ぎず、請求の範囲に示す本発明の範囲を制限するものではないと理解すべきである。

実施例 1

抗刺激活性の臨床試験

臨床試験の目的は、本発明の化合物が、乳酸（皮膚刺激性であることが知られる α -ヒドロキシカルボン酸）によって起こる皮膚刺激を軽減又は防止するか否か、及びどの程度軽減又は防止するかを調べることであった。この試験は二重盲検で、ランダムに、賦形剤調節的に行った。本発明の種々の製剤を250人において試験した。

1. プロトコル

被験者はスクリーニングした女性で、該試験刺激剤による刺激に対する感受性が普通ないし普通以上であった。試験はそれぞれ、7～12人の複数被験者パネルに対して行った。被験者には、試験日にはメイクアップ又はフェイシャルローションを付けて来ないよう指示した。被験者には、試験液適用前にIvory固形石鹸による洗顔を指示した。

乳酸皮膚刺激剤組成物は、被験者皮膚への適用前に適当な賦形剤中で調製した。大部分の試験において、刺激剤組成物は10%エタノール水溶液に7.5%乳酸を溶解したものであった。化合物の抗刺激活性の評価のために、他の皮膚試験、例えばカプサイシン又はベンゾイルパーオキシドを用いる試験も適する。

抗刺激製剤は、本発明のポリアミン抗刺激剤（Sigma又はAldrich製）を秤量し、乳酸刺激剤組成物に混合（濃度250mM）して調製した。試験製剤は、被験者の皮膚、一般に顔の特定の部分に適用した。対象実験は、対応する製剤を、ポリアミン抗刺激剤を加えずに被験者の皮膚の対側部位へ適用することにより行った。

試験溶液（対照を包含する）はいずれも、顔（又は他の試験部位）の左右いずれかに使用するよう、コード付けしたバイアルに予め入れた調製溶液を用いて、二重盲検でランダムに適用した。溶液は通例、コットン綿棒（6回擦る）又はスポンジアプリーケーターを用いて、鼻の中心線から頬中央にわたって、及び頬骨から顎の線に向かつての顔及び頬部分に適用した。適用は、まず右側、次いで左側に行った。

知覚評価スコアは、被験者皮膚の処置側面毎に、10分毎、又は「0」刺激が3回連続するまで記録した。知覚評価には、次の基準を用いた：

スコア 刺激

0 刺激なし

1 わずかな刺激

（刺痛、焼灼又は痒みが辛うじて知覚される）

2 軽度の刺激

（刺痛、焼灼又は痒みが顕著）

3 中程度の刺激

（刺痛、焼灼又は痒みが顕著で不快；刺激が継続的）

4 重度の刺激

（刺痛、焼灼又は痒みが連続的で非常に不快；日常生活に支障を来し得る）

症状スコアは、抗刺激剤処置及び対照処置部分、各個人、及びパネル全体についてそれぞれ累積した。少なくとも1つの処置部分について累積スコアが少なくとも「7」の個人は、更なる分析から除外した（盲検的に）。これは、より感受性の高い被験者に関して抗刺激剤作用を評価するためである。實際上、市販生成物には上記基準のスコア「0」及び「1」が非常に望ましいと考えられる。そのような生成物は、消費者が使用を停止しないからである。消費者が実際にスコア1で示される辛うじて知覚し得る刺激を感じるなら、そのフェイシャルトリートメントスキンケア生成物（特にエクスフォリアント）は宣伝通りに作用したということである。一方、刺激スコア「2」、「3」及び「4」では、消費者はその生成物を二度

と購入しないであろう。

刺激を知覚した被験者及び皮膚サンプルにおいて、刺激は通例、時間的に焼灼－刺痛－痒みのスペクトルを示した。例えば、被験者はまず刺痛を感じ、そのしばらく後に刺痛のない痒みを感じた。高レベルの刺激（例えばスコア「3」又は「4」）を感じた被験者は、しばしば、知覚刺激作用に加えて紅斑（目に見える炎症）を起こした。

2. 結果

一般に上述のように実施した臨床試験によって、本発明のポリアミン抗刺激剤化合物が、特に刺激剤化合物と同時に投与した場合に、再現性のある著しい効果を有することが示された。

250 mMの酸抗刺激剤濃度を用いて行った試験の典型的な組合せを以下の表1及び2に示す。表1は、種々の直鎖、分枝及び複素環状ポリアミンを用いた典型的な試験結果を示している。表2は、種々のアミノ酸誘導体を含む、リシン、アルギニン、ヒスチジン及びオルニチン種のアミノ酸化合物についての典型的な結果を示している。

複数のパネル（ $n > 1$ ）で試験した場合、抑制効果（％）は得られた値の平均として示しており、累積した刺激抑制値を表す。

抗刺激性データ

表1

ポリアミン種	化合物	抑制率（％） (n)*
直鎖	スベルミン・4HCl	52
	スベルミジン	42
	ブトレッシン・2HCl	50 (n=2)
分枝	プロタミン(Gr. IV)	37 (n=2)
複素環	HEPES	71 (n=2)
	イミダゾール	50
	ピペラジン	61

表 2

アミノ酸種	化合物	抑制率 (%) (n)*
リシン	L-リシン・HCl	61 (n=2)
	D-リシン・HCl	51 (n=2)
	L-リシンメチルエステル・2HCl	57
	L-リシンエチルエステル・2HCl	52
	N- α -アセチル-L-リシン	63 (n=2)
	N- α -アセチル-L-リシンメチルエステル	40
	N- ϵ -アセチル-L-リシン	46 (n=2)
	L-リシンアミド・2HCl	39
	ヒドロキシ-リシン	60
アルギニン	L-アルギニン	39 (n=3)
	D-アルギニン	38
	L-アルギニンエチルエステル	69 (n=2)
	ホモ-アルギニン	39
ヒスチジン	L-ヒスチジン	61 (n=2)
	D-ヒスチジン	34
	L-ヒスチジンメチルエステル・2HCl	46 (n=2)
	L-ヒスチジンベンジルエステル・ジ-p-トル エンスルホンアミド	56
	カルノシン	36 (n=2)
オルニチン	L-オルニチン・HCl	43 (n=2)

*特に記載しない例では、n=1である。nは、被験者数ではなく、パネルの数であることを注意。

図1～8は、製剤の抗刺激剤成分として、L-アルギニン（図1～4）及びL-リシン（図5～8）（250mM）を用いて行ったパネル試験の、より詳細な実験データを示している。図1及び5は、パネルの抗刺激剤処理及び非処理（対照

）皮膚部分の刺激応答の経時変化を示す。図2及び6は、同じパネルの累積刺激を示す。図3～4及び7～8は、各被験者の累積刺激抑制及び処理／非処理刺激応答を示す。応答はいくぶん個体差があるが、全体として製剤の有効性は明らかである。

上述のように、本発明の抗刺激剤化合物は、それ自体は使用者に刺激を生じない化合物から選ばれることが好ましい。エチレンジアミン（短鎖のポリアミン）は、刺激特性を有すると報告された化合物の一例である（Merck Index、第11版）。上記のプロトコルを用いるエチレンジアミンの予備的臨床試験によって種々の結果が得られたが、化合物はある被験者については比較的低い抗刺激特性（＜20％抑制率）を有しており、実際に、ある使用者については刺激が多少（20％程度まで）増大し得ることが示された。

実施例2

用量応答試験

本発明の製剤の用量応答挙動を評価するために、L-アルギニンを種々の濃度で用いる抗刺激活性の研究を行った。上述した乳酸プロトコルを使用した。刺激抑制データを以下の表に示すが、より低い濃度（125mM）で抗刺激活性を示す。

L-アルギニン

<u>濃度(mM)</u>	<u>抑制率(%)</u>
125	21
250	53

上記の実施例は、請求の範囲に記載の本発明の範囲を制限するものではない。特に、上記の開示に照らして当業者は種々の変更をなし得るが、それらも本発明の範囲に包含することを意図する。

【図1】

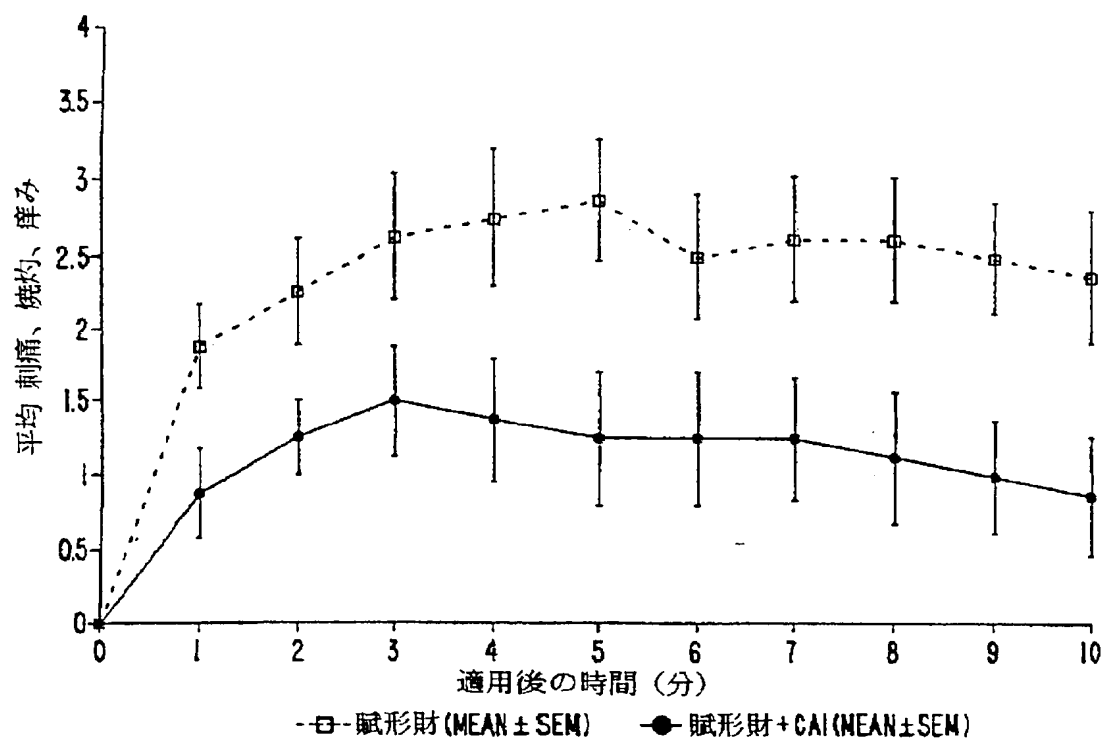


FIG. 1.

【図2】

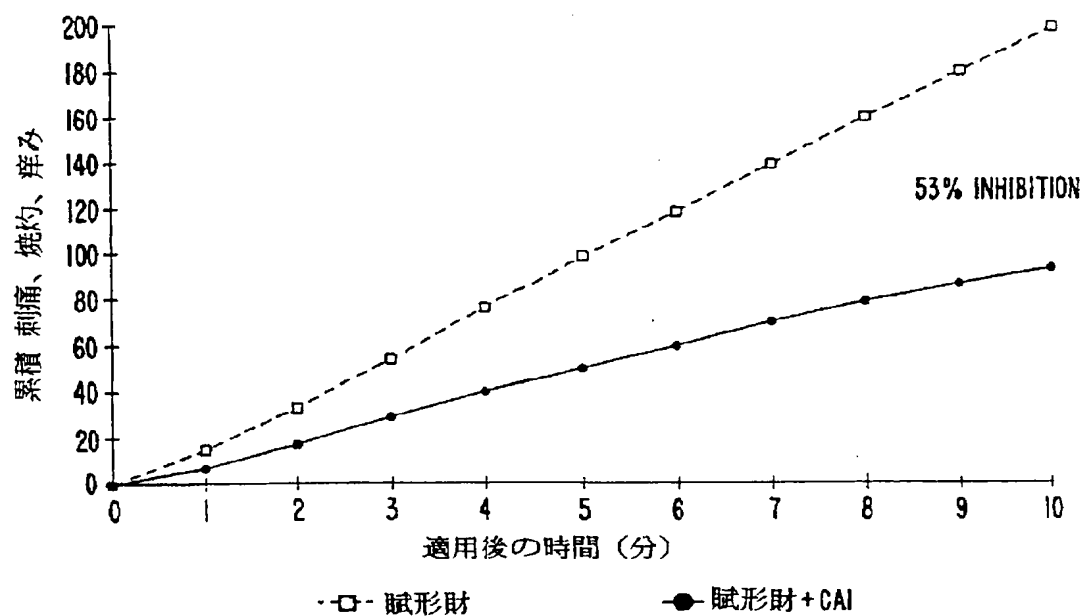


FIG. 2.

【図3】

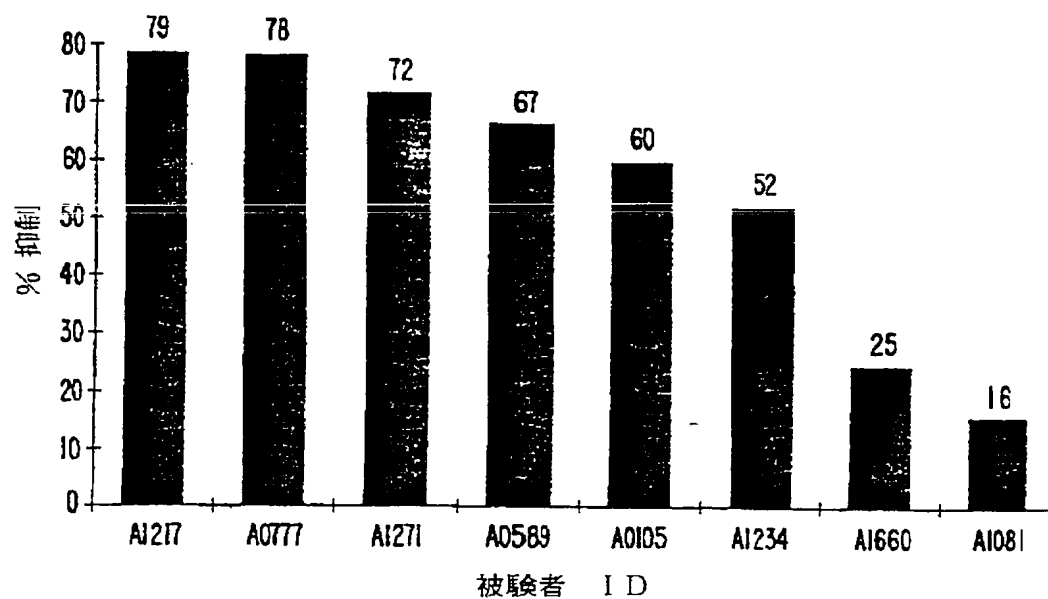


FIG. 3.

【図4】

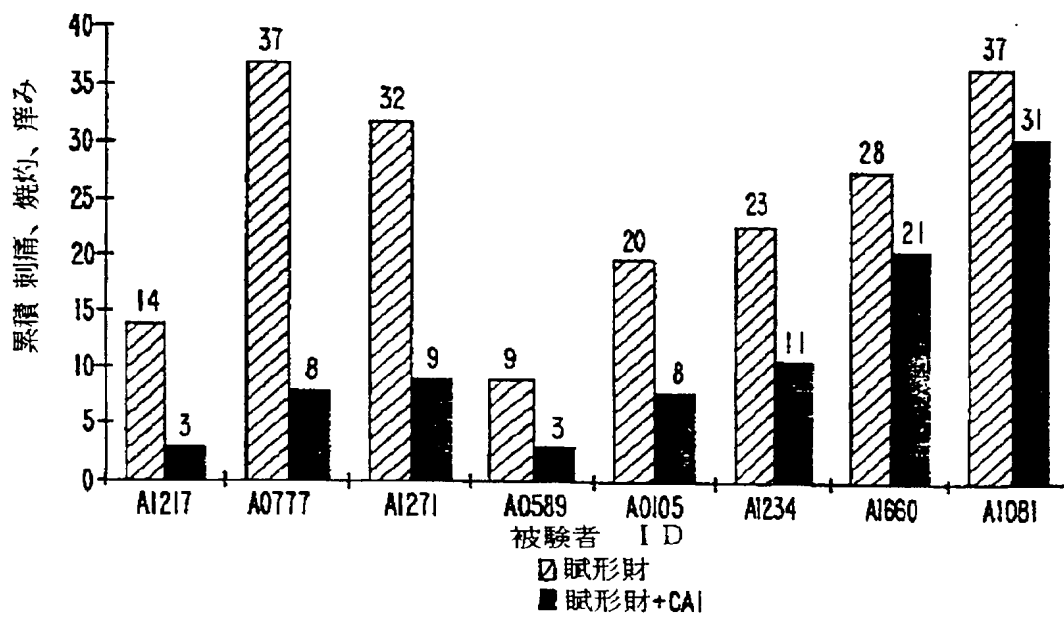


FIG. 4.

【図5】

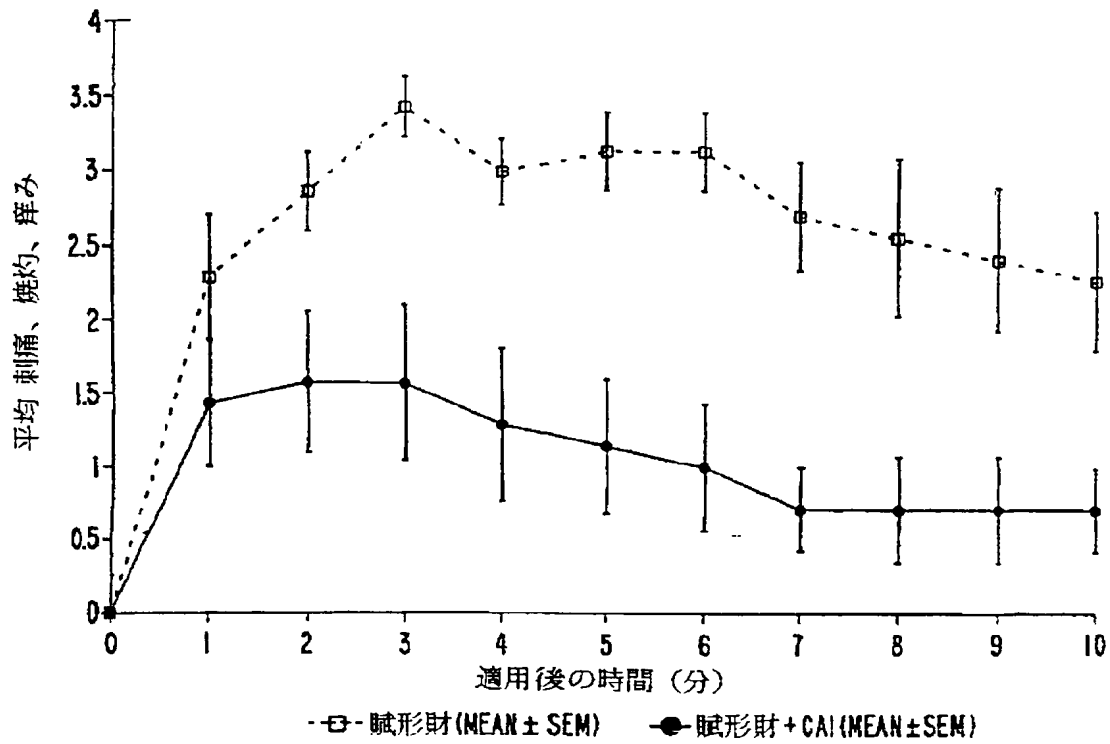


FIG. 5.

【図6】

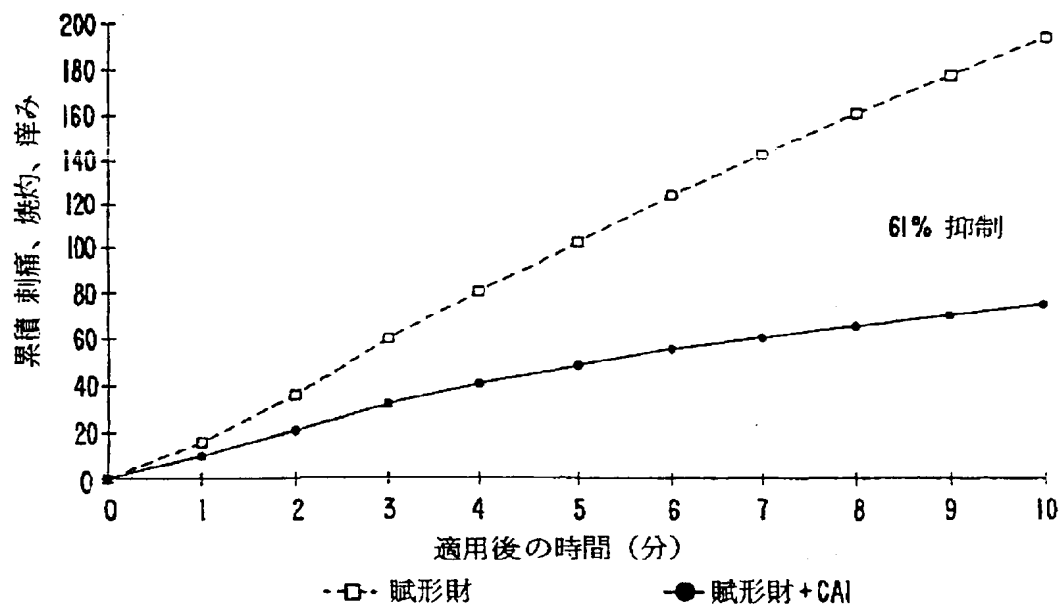


FIG. 6.

【図7】

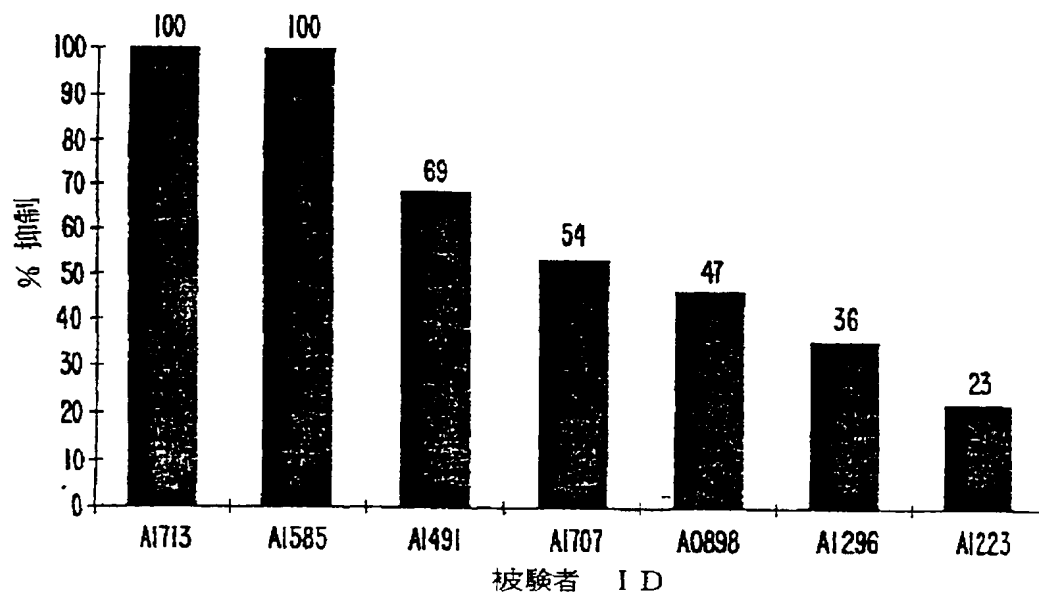


FIG. 7.

【図8】

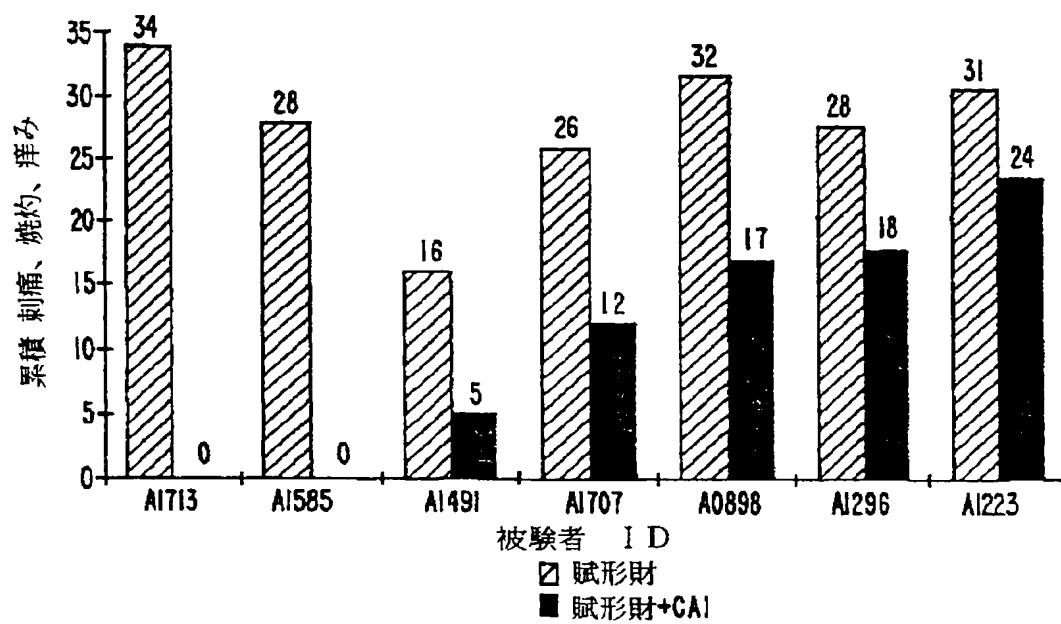
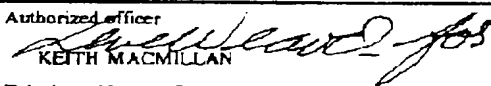


FIG. 8.

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/01289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 31/13 US CL : 514/579, 823, 828, 829, 830, 831, 887, 922, 974 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, CASONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 87021350, von den DRIESCH ET AL, Zeitschrift für Hautkrankheiten, 61 (16), 15 August 1986. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 92027940, VILUKSELA, "Characteristics and modulation of dithranol (anthralin)-induced skin irritation in the mouse ear model", Archives of Dermatological Research, 283 (4), 1991. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 92013249, WILHELM et al, "Effect of sodium lauryl sulfate-induced skin irritation on in vivo percutaneous penetration of four drugs", Journal of Investigative Dermatology, 97 (5), November 1991. See entire abstract.	1-123
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, sec. exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 MAY 1996		Date of mailing of the international search report 06 JUN 1996
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  KEITH MACMILLAN Telephone No. (703) -308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/01289

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 88153675, PIACENTINI et al, "Free and protein-conjugated polyamines in mouse epidermal cells. Effect of high calcium and retinoic acid", Journal of Biological Chemistry, 263 (8), 15 March 1988. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 90268590, SASAKI et al, "Enhancing effect of pyrrolidone derivatives on transdermal penetration of phenolsulfonphthalein and indomethacin from aqueous vehicle", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 38 (3), March 1990. See entire abstract.	1-123

フロントページの続き

(51) Int. Cl. "		識別記号	F I	
A 6 1 K	7/16		A 6 1 K	7/16
	7/32			7/32
	7/42			7/42
	7/50			7/50
	9/00			9/00
	31/045			31/045
	31/07	ACV		31/07
	31/19	ACJ		31/19
	31/195	ABL		31/195
	31/415			31/415
	31/495			31/495
	45/00	ABM		45/00
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN			

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/13		(11) International Publication Number: WO 96/23490 (43) International Publication Date: 8 August 1996 (08.08.96)	
(21) International Application Number: PCT/US96/01289	(22) International Filing Date: 2 February 1996 (02.02.96)	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, AR, PO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG). Eurasian patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Priority Data: 08/384,263 3 February 1995 (03.02.95) US	(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US not furnished (CIP) Filed on Not furnished	Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(71) Applicant (for all designated States except US): COSMEDERM TECHNOLOGIES [US/US]; 3252 Holiday Court, La Jolla, CA 92037 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HAHN, Gary, Scott [US/US]; 2371 Lagoon View Drive, Cardiff by the Sea, CA 92007 (US); THUESON, David, Orel [US/US]; 12740 Boxwood Court, Poway, CA 92064 (US).			
(74) Agents: MEIER, Paul, H. et al.; Lyon & Lyon, First Interstate World Center, Suite 4700, 633 West Fifth Street, Los Angeles, CA 90071-2066 (US).			

(54) Title: FORMULATIONS AND METHODS FOR REDUCING SKIN IRRITATION

(57) Abstract

Compositions and formulations containing multiply-protonated organic polyamines (such as amino acids with amine-containing side groups), and methods of using the same, for inhibiting skin irritation in animals.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AN	Andorra	GE	Georgia	MX	Mexico
AT	Austria	GN	Guinea	NE	Niger
AL	Albania	GR	Greece	NL	Netherlands
BB	Barbados	RU	Russia	NO	Norway
BE	Belgium	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BF	Burkina Faso	IT	Italy	PL	Poland
BG	Bulgaria	JP	Japan	PT	Portugal
BJ	Benin	KE	Kenya	RO	Romania
BR	Brazil	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
BY	Belarus	KZ	Kazakhstan	SD	Sudan
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SE	Sweden
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SG	Singapore
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Cameroon	LB	Lebanon	SZ	Swaziland
CN	China	LT	Lithuania	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TG	Togo
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MC	Monaco	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	UA	Ukraine
EE	Estonia	MG	Madagascar	UG	Uganda
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France	MR	Mauritania	VN	Viet Nam
GA	Gabon				

FORMULATIONS AND METHODS FOR REDUCING SKIN IRRITATION

Related Applications

This application is a continuation-in-part of U.S. Patent Application Serial No. 08/384,263, filed February 3, 1995 by the present inventors, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

Background

Many substances are applied topically to the skin or mucous membranes of humans or animals (hereafter "skin") in order to alter the subject's appearance, to protect the subject from the environment, or to produce a biological change in the skin or other tissue for therapeutic, preventive or cosmetic purposes. These substances may generically be termed "topical products" and include such substances as cosmetics, over-the-counter and prescription topical drugs, and a variety of other products such as soaps and detergents.

Topical products occur in a variety of forms, including solids, liquids, suspensions, semisolids (such as creams, gels, pastes or "sticks"), powders or finely dispersed liquids such as sprays or mists. Examples of topical products commonly classified as "cosmetics" include skin care products such as creams, lotions, moisturizers and "treatment cosmetics" such as exfoliants and/or skin cell renewal agents; fragrances such as perfumes and colognes, and deodorants; shaving-related products such as creams, "bracers" and aftershaves; depilatories and other hair removal products; skin cleansers, toners and astringents; pre-moistened wipes and washcloths; tanning lotions and sunscreens; bath products such as oils; eye care products such as eye lotions and makeup removers; foot care products such as powders and sprays; skin colorant and make-up products such as foundations, blushes, rouges, eye shadows and liners, lip colors and mascaras; lip balms and sticks; hair care and treatment products such as

shampoos, conditioners, colorants, dyes, bleaches, straighteners, and permanent wave products; baby products such as baby lotions, oils, shampoos, powders and wet wipes; feminine hygiene products such as deodorants and douches; skin or facial peels applied by dermatologists or cosmeticians; and others. Examples of topical products commonly classified as "topical drugs" are many and varied, and include over-the-counter and/or prescription products such as antiperspirants, insect repellents, ocular drugs and eye care products, both therapeutic and non-therapeutic, including eyedrops, rewetting drops, saline solutions and contact lens solutions, sunscreens and sunburn treatments, anti-acne agents, antibiotics, topical respiratory agents, therapeutic retinoids, anti-dandruff agents, external analgesics such as capsaicin products, topical contraceptives, topical drug delivery systems, gastrointestinal agents, suppositories and enemas, hemorrhoid treatments, reproductive tract agents such as vaginal treatments, lozenges, and many other products with therapeutic or other effects, for use on skin or mucous membranes, including ocular, nasal, otic, laryngopharyngeal, and pulmonary membranes. Other topical products include hand, facial and body soaps and detergents and other forms of skin cleansers, as well as household detergents and many other household products such as solvents, propellants, polishes, lubricants, adhesives, waxes and others which are either applied topically or are topically exposed to the body during normal use.

In a large number of cases, topical products contain chemicals which may produce "irritation," including various inflammation symptoms, when applied to the skin or mucosa ("skin"). The present invention is directed in part to compositions and methods for inhibiting the irritation associated with such topical products.

The occurrence, frequency and nature of topical-product-induced irritation often varies from user to user. The severity of irritation to the susceptible user may range from subclinical to mild to severe. Typical symptoms of "irritation"

include itching (pruritus), stinging, burning, tingling, "tightness," erythema (redness) or edema (swelling). The irritation response may be due to the direct effect on the skin of certain topical product chemicals or to a response by the immune system directed toward the chemicals alone or in combination with skin components (e.g. allergic dermatitis).

The sensation of itch is one of the most common skin problems experienced by humans and animals. Itch can be defined as a sensation which provokes the desire to scratch the site from which the sensation originates. All skin contains sensory nerves which can transmit itch or other similar sensory impulses in response to chemical irritation, environmental exposure or disease processes. Although the precise population of itch-producing nerves have not been identified, the thinnest unmyelinated nerve population, termed type C nociceptive neurons are thought to be the most important in producing the sensation. Itch: Mechanisms and Management of Pruritus, Jeffrey D. Bernhard, ed. (McGraw-Hill, Inc., San Francisco, 1994), pp. 1-22. The itch-producing nerves of the skin can be considered to be a "final common pathway" for the many irritating conditions which are ultimately sensed as itch, including chemical exposure, environmental exposure (such as that which produces dry, itchy skin) and disease processes such as atopic dermatitis. Many chemical substances are able to produce itch when topically applied to the skin. No matter what the ultimate cause of itch, the sensation experienced is the same and provokes the desire to scratch.

Many ingredients used in topical products are known irritants or are potentially irritating, especially to people with "sensitive skin". These irritating ingredients include fragrances, preservatives, solvents, propellants and many other ingredients that might otherwise be considered inert components of the products. Additionally, many topical product active ingredients, including chemicals that may also be classified as drugs, produce irritation when applied

to the skin or mucous membranes. These include, but are not limited to, such ingredients as exfoliants and skin cell renewal agents, anti-acne drugs, antiperspirant compounds, antihistamines, anti-inflammatory agents, skin protective agents, insect repellent chemicals, sunscreens, nasal and respiratory medications in the form of mists or sprays, and many others. Where more than one chemical irritant is present, their irritating effects may be additive. Furthermore, chemical ingredients may react with one another, or in the environment of the skin, to form new chemicals which are irritating. The vehicles in which the active drug ingredients are formulated may also produce irritation in sensitive people, especially in the case of drugs such as topical corticosteroids.

In addition to chemicals which directly trigger skin irritation, some chemicals indirectly cause the skin to become more sensitive to other chemicals or environmental conditions which would not normally cause irritation. Many chemicals which act as skin "exfoliants" such as retinoids (e.g. tretinoin, retinol and retinal), carboxylic acids including α -hydroxy acids (e.g. lactic acid, glycolic acid), β -hydroxy acids (e.g. salicylic acid), α -keto acids, acetic acid and trichloroacetic acid, 1-pyrrolidone-5-carboxylic acid, capryloyl salicylic acid, α -hydroxy decanoic acid, α -hydroxy octanoic acid, gluconolactone, methoxypropyl gluconamide, oxalic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, benzylic acid, gluconic acid, benzoyl peroxide and phenol, among others, may cause the skin to become more sensitive to irritation triggered by other topically-applied chemicals such as moisturizers, sunscreens, fragrances, preservatives, surfactants (e.g. soaps, shaving cream) and other topical products. Exfoliants and other ingredients may also increase the skin's sensitivity to environmental conditions such as sunlight, wind, cold temperature and dry air, or to chemical agents such as allergens, or may exacerbate the irritation attributable to a pre-existing skin disease.

Conversely, environmental influences may themselves increase the skin's sensitivity to chemicals in topical products by reducing the epidermal skin's "barrier function." The barrier function acts to minimize absorption or passage of potentially irritating chemicals through the outer "dead" cell layer of epidermal skin into the living skin tissue. Extremes of humidity, for example, can greatly increase irritation from topically-applied products. A very common condition due to low humidity is termed "winter itch" in which the very low humidity characteristics of many cold climates (particularly when accompanied by indoor heating) or long exposure to refrigerated air from air conditioners in the summer produces itchy skin -- especially in older people -- which can exacerbate the irritating effects of topical products. Additionally, soaps, detergents, cleansing products, shaving creams, alcohol and other products which remove some of the skin's protective lipids and/or secretions may increase the skin's permeability and sensitivity to topically-applied chemicals which would otherwise not produce irritation. Normal processes such as sweating may also increase the ability of irritant materials, such as antiperspirants, deodorants or sunscreens, to penetrate the skin through pores or glands, thus exacerbating the potential for irritation. Exposure of the skin to high humidity environments or liquids may also increase the ability of potential irritants to penetrate the skin. Similarly, the skin may become sensitized or inflamed due to infection, shaving abrasion, repeated or excessive washing or bathing, sun exposure, or other mechanical abrasion or injury, resulting in sensory irritation responses upon subsequent application of underarm deodorants, after-shaves or other topical products.

In addition to chemical and environmental causes of skin irritation, many people have an inherent sensitivity or genetic predisposition to skin irritants. People with respiratory allergies, for example, tend to have excessively dry skin which facilitates increased absorption of potentially irritating chemicals. The

excessively dry skin which accompanies atopic dermatitis, for example, predisposes patients with this condition to irritation from many topically-applied products. Other skin diseases and conditions such as allergic or non-allergic contact dermatitis, asthma (including exercise-induced asthma as may be precipitated by inhalation of cold or dry air), hay fever, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, psoriasis, eczema, candidiasis, post-herpetic neuralgia, infectious diseases manifested by, for example, sore throat or skin lesions, insect bites and the like produce inherent irritation which may be exacerbated by application of topical products or by exposure to chemical or environmental influences such as allergens, cold air, low humidity and the like. Many other individuals exhibit sensitive skin as a condition that is not related to an identifiable skin disease.

Whatever the exact cause of irritation, many attempts have been made to reduce the irritation potential of topical products by identifying chemicals which tend to cause irritation and reducing their concentration or eliminating them from the products. Many of these products are advertised to consumers as "hypoallergenic" or the like to designate a product's reduced tendency to cause irritation in consumers with sensitive skin. Most skin (including mucosal) irritation responses, however, are not allergic in origin. In any event, it is often not feasible or practical to identify or eliminate all of the irritating chemical(s), particularly when the irritating chemical(s) are the active ingredient(s) of the product or are required for formulation, preservation or other functional reasons.

As one example, there is a substantial practical and commercial need in the field of exfoliants and related skin care products for a composition or method that will reduce or prevent the irritation caused by such products. Common exfoliants include α - and β -hydroxy carboxylic acids such as lactic acid, glycolic acid, salicylic acid and the like, α -keto acids such as pyruvic acid, as well as assorted compounds such as acetic acid and trichloroacetic acid, 1-pyrrolidone-5-

carboxylic acid, capryloyl salicylic acid, α -hydroxy decanoic acid, α -hydroxy octanoic acid, gluconolactone, methoxypropyl gluconamide, oxalic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, benzylic acid, gluconic acid, peroxides, phenols, and skin cell renewal agents such as retinoids. Such products are used as exfoliants and/or cell renewal agents to reduce the occurrence or severity of skin wrinkles, particularly facial wrinkles, or as anti-acne, anti-"dry skin" or skin whitening agents. See U.S. Patent Nos. 4,105,782, 4,105,783, 4,246,261, and 5,091,171 (Yu et al.) and 5,262,153 (Mishima et al.); W.P. Smith, "Hydroxy Acids and Skin Aging," Soap/Cosmetics/Chemical Specialties for September 1993, p. 54 (1993). Hydroxy acids, in concentrations high enough to exfoliate, are well known often to cause skin irritation and rashes. The danger of irritation is even higher for persons that have sensitive skin.

Currently available methods reported by Yu et al. to reduce the irritation caused by hydroxy- and keto-acids in topical products include adding a strong alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, thereby raising the pH of the preparation and reducing the acidity of the hydroxy acid. Such methods have the reported drawback of reducing the ability of the resulting hydroxy acid salt to penetrate the skin and thus compromising the beneficial effects (particularly anti-acne or anti-"dry skin" effects) of the hydroxy acid. Alternatively, Yu et al. have proposed the approach of reacting the hydroxy acid with a non-alkali metal base such as ammonium hydroxide or an organic base such as a primary, secondary or tertiary organic amine, thereby forming an amide or ammonium salt of the active ingredient hydroxy (or keto) acid. See U.S. Patent Nos. 4,105,782 and 4,105,783 (Yu et al.). The effect of such formulations is, again, to raise the pH of the preparation to a non-irritating level. However, the increased pH (reduced acidity) of the resulting preparations renders them less efficacious as exfoliating or anti-wrinkle agents, which desirably have an acidity equivalent to pH 1-6, and more preferably pH 2-4. See Smith, above, at Table

1. Other approaches to reducing the irritation associated with exfoliant products include the use of slow-release topical formulations such as polymer-based vehicles (see, e.g., Chess et al., U.S. Patent No. 4,971,800) or microsponges, and inclusion of, e.g., plant-derived anti-irritant components (see, e.g., Smith et al., U.S. Patent No. 5,028,428).

A clear need exists, therefore, for a composition or method that prevents or reduces the skin irritation caused by low-pH (high-acidity) organic or inorganic acid products but that does not reduce the efficacy of the acids as exfoliant/cell-renewal agents. More generally, it would be highly desirable to identify compounds with anti-irritant activities that would reduce the irritation caused by a wide range of otherwise safe and effective topical products, or to reduce the intrinsic irritation associated with various skin diseases and conditions (such as atopic dermatitis, allergic dermatitis, asthma (including exercise-induced asthma), hay fever, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease, or other respiratory allergy, eczema or psoriasis) or caused by exposure to irritating chemicals or environmental conditions such as allergens, sun, wind, cold air or extremes in humidity.

As explained in more detail below in the Detailed Description, the present invention involves the surprising discovery that multiply-protonated organic polyamines (i.e., organic molecules containing two or more protonated amino functional groups), are effective in reducing the incidence and severity of irritation associated with topically applied skin irritants. In these polyamine anti-irritant compounds, a plurality (two or more) of the amino moieties (which may be primary, secondary, tertiary, or quarternary amino functions) are protonated at the particular pH of the topically applied composition or product. It is particularly preferred that the multiply-protonated polyamines of the present invention are amino acids containing a positively-charged nitrogen-containing side chain, and derivatives of these amino acids.

Amino acids are the chemical units from which proteins are made. "Amino acids" as a class are chemically based upon the so-called "natural" 20 amino acids, which are found in nature. They all have a primary amino function (-NH₂) and a carboxylic acid function (-COOH) which are joined to the same carbon atom (α -amino acids) or to neighboring carbons (e.g., β -amino acids). Similar structures in this class include alpha-amino acids (e.g., proline). In addition, analogs and homologs of the natural amino acids (commonly referred to as "unnatural" amino acids, isomers and enantiomers) may also be synthesized. Amino acids and their analogs and homologs may be chemically modified to prepare unique amino acid structures. These modifications include those in which a chemical modification or substitution on the amino, carboxyl or side chain structures (derivatives) alters the amino acid.

The exact mechanism (or mechanisms) of activity of such polyamines is not known and the invention is not limited to any particular mechanism. However, it is presently believed that it is the presence of positive charge(s) on the compounds of the present invention, especially where the compounds possess multiple sites of protonation, which contributes to the anti-irritant properties of these polyamines. Surprisingly, the inventors have discovered that the anti-irritant activity of the compounds of the present invention is maintained even where the polyamine compound possesses, in addition to multiple centers of protonation, a negatively-charged functional group (e.g., HEPES, N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid], a common biological buffer which contains, at pH's between about 1 and 7, two protonated amino moieties and one negatively-charged sulfonate functional group). In a related context, applicants have discovered that various metal cations are effective at reducing irritation caused by topical application of skin irritants. In this regard, reference is made to the anti-irritant agents disclosed in Patent Application Serial Nos. 08/362,100, 08/362,101, 08/362,097, 08/362,055 and 08/362,058 (entitled

"Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"), filed on December 21, 1994 by the present inventors, the contents of which are incorporated by reference in their entirety.

While applicants do not wish to be bound to any particular mechanism, it is presently proposed that the positive charge(s) on these anti-irritant compounds (e.g., the amino acids of the present invention may have either one or two protonated (and positively-charged) sites, depending on the particular pH typically used in topical products) may reduce irritation by interacting with epidermal or mucosal nerve cells to prevent or counteract the sensation of irritation, and/or by interfering with irritation-inducing components of skin cells that are triggered by the application of the skin irritant. Thus, the positive charge(s) may alter the ability of skin nerve cells to depolarize or repolarize, as for example, by blocking or interfering with ion channel or pump operation or by altering the transmembrane action potential, or the positive charge(s) may interfere with the transmission of nerve impulses from one nerve cell to another. The positive charge(s) on the protonated polyamines may non-specifically bind to cell membranes and contribute to a charge shielding effect, which consequently, alters the ion regulatory activity of the cells.

Amines, particularly amino acids, are widely found in a variety of commercial topical products, especially cosmetics such as skin creams or emollients and hair care products. Small amounts of amino acids are added to these products because of their humectant properties, as they are believed to enhance transdermal penetration of water and other compounds. A Consumer's Dictionary of Cosmetic Ingredients, 3rd edition, Ruth A. Winter, ed. (Crown Publishers, New York, 1989), p. 33; U.S. Patent No. 4,732,892 (Sarpotdar et al.). In addition, specific forms of some amino acids have been used in topical skin preparations for a variety of applications. For example, salts of glutamic acid, an amino acid containing an acidic negatively-charged side chain, have

been found to be useful as topical agents in relieving the discomfort associated with insect bites. See U.S. Patent No. 4,062,937 (Rea). Sodium dihydroxyethylglycine has been used in formulating cleansing and disinfecting solutions which are also claimed to reduce pain and itching. See U.S. Patent No. 4,868,213 (Farrish). Additionally, N-acylates of amino acids and their salts, formed by butyric acid, have been used to treat wrinkles of the human skin. See U.S. Patent No. 4,859,653 (Morelle et al.).

The human skin presents a complex sensory and structural environment. For example, the skin contains nerves and highly specific sensory organs that are specialized and disposed so as to differentiate the stimuli leading to such distinct sensations as heat, cold, pressure, pain, itch and the like. In addition to normal sensory stimuli, nerves in the skin are also responsive to native or foreign chemicals such as proteases, prostaglandins, complement-system molecules, allergens, mitogens and the like which may be presented due to tissue injury or environmental exposure. Agents which are effective to combat one source of sensory stimulus -- for example, steroidal agents to treat skin inflammation -- are ineffective against other sensory stimuli such as pressure, heat, or the transitory sting or itch caused by an applied skin care product. Conversely, local anesthetic agents which are effective to depress all sensory or even motor activity in a treated region are not desirable if only a single sensation -- for example, a transitory sting or itch -- is sought to be eliminated. To complicate the situation, the structural matrix of the epidermal skin affords a "barrier function" which tends to exclude or inhibit the entry of foreign material, including potentially therapeutic agents.

Accordingly, it would be desirable to identify agents which are effective in the skin to inhibit certain identified sensory responses (as, for example, pain or itch) while not adversely affecting other nervous responses in the same tissue (as, for example, tactual sensations). The present invention provides

compositions and methods for reducing specific irritant effects from a variety of sources without negative effects such as caused by the use of anesthetics.

All publications, patents and other reference materials referred to in the present specification are incorporated herein by reference.

5 Summary of the Invention

The present invention is directed to the use of multiply-protonated organic polyamines (organic molecules containing two or more protonated amino functions), preferably, amino acids (and their derivatives) that possess a positively charged nitrogen-containing side chain, as ingredients to provide fast-acting, efficient and safe topical skin anti-irritant effects, and to formulations containing such compounds. It is one object of the present invention to provide ingredients, formulations and methods of use which can suppress skin irritation due to chemical or environmental exposure, or due to tissue inflammation, injury or other skin pathology. The invention is particularly useful for preventing, reducing or eliminating the potential irritation caused by topical application of products containing other irritating ingredients, including cosmetics such as, especially, hydroxy acid or other exfoliant containing products, facial peels, shaving products, sunscreen products, deodorants and other cosmetics as described above, as well as topical drug products containing irritating active ingredients or vehicles, and other products such as soaps, detergents, solvents and the like which are either applied topically or are topically exposed to the body during use. Thus, the present invention meets a clear need for formulations and ingredients that will prevent or reduce the potential skin irritation caused by topical products. The invention is also useful for preventing, reducing or eliminating the skin irritation caused by skin diseases or other conditions such as environmental exposure to irritating chemicals or influences such as wind, heat, cold and extremes in humidity, including the intrinsic irritation associated

with these conditions as well as such irritation as may be exacerbated by the application of a topical product.

In a preferred embodiment, the polyamine anti-irritants of the invention are included in a suitable topical vehicle at a concentration of about 10 to about 3000 mM, more preferably about 50 to about 2000 mM, and most preferably about 100 to about 1000 mM.

In another preferred embodiment, one or more of the polyamines of the invention are combined in a topical product formulation further comprising a potentially irritating ingredient, the polyamine(s) being present in a total amount effective to reduce or eliminate irritation due to the irritant ingredient. In one particularly preferred embodiment, a polyamine anti-irritant component of the present invention is combined in a hydroxy acid or other exfoliant preparation such that the pH of the hydroxy acid preparation is maintained in the range of pH 1-6, and more preferably, in the range of pH 2-4. It will be understood that, where the formulation employs an anhydrous vehicle, the acidity of the formulation may not be expressible in typical pH terms, but that such acidity will manifest itself upon exposure of the formulation to the skin where water is present both intracellularly and extracellularly.

In another embodiment, the compounds of the present invention may be combined in a formulation with other anti-irritants, such as steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents or other materials such as aloe vera, chamomile, α -bisabolol, Cola nitida extract, green tea extract, tea tree oil, licorice extract, allantoin, urea, caffeine or other xanthines, glycyrrhizic acid and its derivatives, or with other anti-irritant species such as those identified in co-pending U.S. Patent Application Serial Nos. 08/362,100, 08/362,101, 08/362,097, 08/362,055 and 08/362,058 (entitled "Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"), filed on December 21, 1994 by the present inventors, so as to achieve a multiple anti-irritant effect.

Further, it is presently believed that the irritation-reducing properties of the polyamine anti-irritants of the present invention are additive if fractional portions of different species of polyamines are combined so as to make up a total combined concentration within the ranges referred to above. Therefore, it is contemplated that mixtures or combinations of the claimed amino acid anti-irritants may be used at the appropriate total concentration to be effective at reducing irritant properties, regardless of the concentration of any one anti-irritant component.

The invention further provides methods of treating, reducing or eliminating skin irritation comprising the topical application of a formulation comprising an anti-irritant effective amount of one or more polyamines of the invention. The formulation may further include one or more potentially irritating components. Alternatively, the formulation may be applied separately and prior to application of another product containing a potentially irritating component, or the formulation may be applied alone in order to prevent the development of irritation or to treat a pre-existing irritation attributable to conditions such as skin disease, chemical irritant exposure or environmental exposure.

Detailed Description

Human clinical trials undertaken in connection with the present invention have established that aqueous-soluble multiply-protonated polyamines, including amino acids (and derivatives thereof) having a positively-charged nitrogen-containing side chain, are effective when applied topically to the skin in appropriate concentrations and vehicles to suppress the relatively severe stinging, burning, tingling, itching and/or erythema induced by topical application of the hydroxy acid skin irritant lactic acid. Formulations containing such anti-irritant compounds are useful in suppressing a wide range of topical-product-induced irritation responses

attributable to exfoliants, sunscreens, retinoids, anti-perspirants, deodorants, anti-acne and other products which contain components potentially capable of causing sensory irritation. For example, the compounds of the present invention are useful for preventing or reducing the skin irritation caused by α - or β -hydroxy acids, α -keto acids and other carboxylic acids, as well as retinoids, phenols, peroxides and similar irritants found in over-the-counter topical products for home or cosmetologist use (such as 1-pyrrolidone-5-carboxylic acid, capryloyl salicylic acid, α -hydroxy decanoic acid, α -hydroxy octanoic acid, gluconolactone, methoxypropyl gluconamide, oxalic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, benzoic acid, and gluconic acid), as well as in certain prescription topical drugs containing high (for example, 12% w/w or even higher) dosage forms of such irritants. The irritation attributable to combinations of such irritating ingredients, such as lactic acid/salicylic acid combinations and hydroxy acid/retinoid combinations, as well as irritation attributable to purified isomeric forms of such ingredients, can also be inhibited by the formulations of the invention. Additionally, formulations containing such compounds are useful in ameliorating irritation in conditions where the skin is inherently hypersensitive to topical products (e.g. dry skin, "winter itch," and other inflammation or injury conditions) and in ameliorating the irritation due to such conditions even in the absence of other applied topical products. The formulations are also useful in treating non-human animal skin irritation, as for example dog or cat irritation and resultant scratching due to fleas or other skin disease or condition.

An additional benefit of the present anti-irritant compounds and formulations is that they do not have the undesirable anesthetic side-effects exhibited by lidocaine and other similar skin local anesthetics. Upon application of a solution of the compound used in the clinical trials described here, subjects typically reported no

sensations other than those sensations caused by the vehicle alone, and no lack of normal sensation(s).

The protonated polyamines of the present invention include straight-chain and branched-chain polyamines, as well as heterocyclic amines. The protonated amino moieties of these polyamine molecules may be primary, secondary, tertiary, or quaternary amino functions. In addition to the amino acid compounds described herein, the polyamine anti-irritant compounds are preferably selected from the group consisting of spermine, spermidine, putrescine, protamine, HEPES, imidazole, and piperazine, since these polyamines possess two or more protonated amino groups under acidic conditions (low pH).

Where the polyamines of the present invention are amino acids, they are preferably selected from the group consisting of arginine, lysine, histidine, and ornithine, since these amino acids have, in addition to a positively-charged N- α amino moiety, a positively-charged side chain amino function at physiological pH and below. Arginine, lysine, histidine, and ornithine possess predominantly two positive charges at low pH (pH <5), one positive charge on the side chain amine group and another positive charge on the N- α terminus of the amino acid backbone. It is believed that the multiply-protonated state of these amino acids at low pH contributes to these compounds' anti-irritant properties.

In addition to the aforementioned amino acids, substituted or otherwise derivatized forms of such amino acids are also within the scope of the present invention. Herein, derivatized amino acids also include analog forms of the amino acids. Preferred substituents include substituents (at either or both of the N- α terminus and the C-terminus ends of the amino acid) at the N- α -terminus of the amino acid of the form RCO- or R-, carboxyl (C)-terminal substituents of the form -NH₂, -NHNH₂, and -NHR, where each R is independently an unsubstituted or

substituted alkyl, alkenyl or alkynyl (either unbranched or branched, and preferably from 1 to about 10 carbons), or aryl, alkaryl, aralkyl or cycloalkyl (preferably of from about 3 to 20 carbons), or, in the case of $-NR_2$, the R- groups are together a cyclized group forming (in attachment with the nitrogen atom) a 5-8 membered heterocyclic ring optionally containing an oxygen or nitrogen as a further ring heteroatom.

An amino-terminal acetyl substituent is a particularly preferred substituent for the derivatized amino acid compounds. Amidating or esterifying carboxyl-terminal substituents formed from unsubstituted or lower alkyl-substituted amino, or from lower alkoxy or single-ring aryloxy, groups are preferred, and groups of the form $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ are especially preferred. Amidating substituents are particularly preferred. Where an amidating group of the structure $-NR_2$ is to be cyclic in form, the N-morpholino heterocyclic structure is preferred.

Other suitable substituents are readily available commercially or may be prepared by one skilled in the art and evaluated for anti-irritant activity with routine testing.

Further, it has been found that both D- and L- forms of the amino acid anti-irritant compounds of the present invention exhibit irritant reducing activity. It is expected that guanidinium, a triamine side chain constituent of arginine, may also be effective at reducing irritation. Similarly, other isomeric forms, homologs and suitable salts of the amino acid compounds are predicted to be active.

Formulations of the Invention

The anti-irritant topical formulations of the invention comprise a topical vehicle suitable for administration to the animal (particularly human) skin, and an amount of one or more polyamine anti-irritant compounds of the invention effective

to reduce, inhibit or eliminate existing or potential skin irritation or inflammation. In one embodiment, the anti-irritant topical formulations additionally contain an irritant ingredient(s) that is itself capable of inducing skin irritation, such as symptoms associated with inflammation, as, for example, a cosmetic or skin care product ingredient, or a pharmaceutically active ingredient or drug ingredient.

The polyamine anti-irritant compounds for use in the anti-irritant formulations of the invention are contained in a topical formulation in a concentration effective to prevent or reduce (hereafter, "inhibit") the skin irritation and/or inflammation (such as inflammation) symptoms that are sought to be eliminated. The formulation preferably contains the selected compound in a suitable topical vehicle at a total concentration of about 10 to about 3000 mM, more preferably about 50 to about 2000 mM, and most preferably about 100 to about 1000 mM. The appropriate concentration can be achieved using a single polyamine anti-irritant component of the invention, or multiple different such compounds may be combined to yield the total desired concentration. If other anti-irritant components are included in the formulation, then lower concentrations of the compounds of the invention may be utilized.

Preferred concentrations can also be expressed in weight/volume or weight/weight percentage terms which will vary somewhat depending on the density of the vehicle and other components in the formulation. Thus, to take an example in which the vehicle has a density of 0.93 g/ml (as in a 50:50 [by volume] mixture of 95% ethyl alcohol and water) and the nitrogenous compound is incorporated in the form of histidine (formula weight 155), representative molarity concentration values correspond approximately to

100 mM:	0.78% (w/v)	0.83% (w/w)
500 mM:	3.88% (w/v)	4.17% (w/w)
1000 mM:	7.75% (w/v)	8.33% (w/w)

The preferred concentration ranges expressed above contemplate that a typical topical dosage will be approximately 0.5 grams of formulation over a 5 cm x 5 cm area of skin (25 cm²). Clinical studies have shown that such preferred concentration ranges are generally effective to inhibit skin irritation. In typical topical vehicles, the compositions are readily formulated and do not leave any significant visible residue when applied to the skin. Higher concentration formulations, such as saturated pastes or other forms, may also be successfully used, particularly where visible appearance is not a limiting consideration (as in therapeutic applications).

Furthermore, routine clinical assessments such as those described below can readily be employed to optimize the concentration of the polyamine anti-irritant compound(s) of the invention and to ascertain if lower, or higher, concentrations are appropriate for a given formulation or irritation indication. For example, the concentration may be adjusted to account for the amount of formulation that is typically applied to a given skin area by the user, which will depend to an extent on the physical nature of the topical vehicle (e.g., lotion as compared to liquid spray vehicles). Likewise, the amount of the compound required may be reduced in such cases where the formulation contains a skin penetration-enhancing ingredient or other agent which increases the ability of the compounds to permeate the stratum corneum to their site of anti-irritant activity. Preferably, the formulations of the invention include an amount of polyamine anti-irritant compound (or compounds) capable of inhibiting irritation in susceptible individuals by at least about 20% or

more, as measured by a mean reduction in cumulative irritation across a susceptible test population as exemplified in the clinical protocols described below. Alternatively, the formulations of the invention include an amount of anti-irritant compound capable of inhibiting irritation by at least about 40% or more in at least about 10% of the susceptible population, as measured by a reduction in cumulative irritation on an individual-by-individual basis (treated vs. control areas). This latter measure of efficacy reflects the fact that the present formulations, similar to many therapeutic products, may in some cases be effective in delivering a significant benefit to some, but not all, of the susceptible population.

The optimum concentration of a compound of the invention may be reduced below (or within) the preferred ranges set forth above if some other anti-irritant component is included in the formulation along with the polyamine anti-irritant compound of the invention. In particular, it is contemplated that lower (e.g. halved) amounts of the anti-irritant species may be used, while still maintaining comparable levels of anti-irritant activity, by further including an approximately equal concentration of, for example, a calcium-channel blocking or regulatory agent, or other anti-irritant agent such as a steroid or non-steroidal anti-inflammatory agent. Examples of suitable additional anti-irritant ingredients are described in applicants' U.S. Patent Application Serial Nos. 08/362,100, 08/362,101, 08/362,097, 08/362,055 and 08/362,058 (entitled "Formulations and Methods for Reducing Skin Irritation"), filed December 21, 1994 and incorporated by reference in their entirety. Other anti-irritant ingredients, such as aloe vera, chamomile, α -bisabolol, Cola nitida extract, green tea extract, tea tree oil, licorice extract, allantoin, urea, caffeine or other xanthines, and glycyrrhizic acid and its derivatives, may also be beneficially incorporated into the formulations of the invention in order further to inhibit irritation effects or symptoms.

The compounds of the invention are typically incorporated into the present formulations by mixing an appropriate amount of a sufficiently soluble form of the selected compound into the chosen formulation vehicle at an appropriate pH such that the polyamine is multiply protonated (e.g., where the side chains of the amino acid compounds are positively charged), along with such other skin care components as are desired. From a formulation standpoint, it is preferred that the selected compound be sufficiently soluble in the formulation vehicle as to allow a consistent formulation having the desired physical and topical application characteristics. It is also highly preferred that the compound (or compounds) chosen be sufficiently aqueous-soluble such that, upon application to the skin, the component compounds are taken up into the water-containing milieu of the skin. In addition, it will be clear that the anti-irritants chosen should be topically acceptable and preferably will not themselves be irritating, toxic or otherwise deleterious to the user.

Suitable topical vehicles for use with the formulations of the invention are well known in the cosmetic and pharmaceutical arts, and include such vehicles (or vehicle components) as water; organic solvents such as alcohols (particularly lower alcohols readily capable of evaporating from the skin such as ethanol), glycols (such as glycerin), aliphatic alcohols (such as lanolin); mixtures of water and organic solvents (such as water and alcohol), and mixtures of organic solvents such as alcohol and glycerin (optionally also with water); lipid-based materials such as fatty acids, acylglycerols (including oils, such as mineral oil, and fats of natural or synthetic origin), phosphoglycerides, sphingolipids and waxes; protein-based materials such as collagen and gelatin; silicone-based materials (both non-volatile and volatile) such as cyclomethicone, dimethiconol and dimethicone copolyol (Dow Corning); hydrocarbon-based materials such as petrolatum and squalene; anionic, cationic and amphoteric surfactants and soaps; sustained-release vehicles such as

microsponges and polymer matrices; stabilizing and suspending agents; emulsifying agents; and other vehicles and vehicle components that are suitable for administration to the skin, as well as mixtures of topical vehicle components as identified above or otherwise known to the art. The vehicle may further include components adapted to improve the stability or effectiveness of the applied formulation, such as preservatives, antioxidants, skin penetration enhancers, sustained release materials, and the like. Examples of such vehicles and vehicle components are well known in the art and are described in such reference works as Martindale -- The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences.

The choice of a suitable vehicle will depend on the particular physical form and mode of delivery that the formulation is to achieve. Examples of suitable forms include liquids (including dissolved forms of the compounds of the invention, as well as suspensions, emulsions and the like); solids and semisolids such as gels, foams, pastes, creams, ointments, "sticks" (as in lipsticks or underarm deodorant sticks), powders and the like; formulations containing liposomes or other delivery vesicles; rectal or vaginal suppositories, creams, foams, gels, ointments, enemas, douches and other forms. Typical modes of delivery include application using the fingers; application using a physical applicator such as a cloth, tissue, swab, stick or brush (as achieved, for example, by soaking the applicator with the formulation just prior to application, or by applying or adhering a prepared applicator already containing the formulation -- such as a treated or premoistened bandage, wipe, washcloth or stick -- to the skin); spraying (including mist, aerosol or foam spraying, such as nasal sprays); dropper application (as, for example, with ear or eye drops); sprinkling (as with a suitable powder form of the formulation); soaking; and injection (particularly intradermal or subcutaneous injection). Iontophoresis or other

electromagnetic-enhanced delivery systems may also be usefully employed, as for example to increase delivery to the dermis.

Methodologies and materials for preparing formulations in a variety of forms are also described in Anthony L.L. Hunting (ed.), "A Formulary of Cosmetic Preparations (Vol. 2) -- Creams, Lotions and Milks," Micelle Press (England, N.J. 1993). See, for example, Chapter 7, pp. 5-14 (oils and gels); Chapter 8, pp. 15-98 (bases and emulsions); Chapter 9, pp. 101-120 ("all-purpose products"); Chapter 10, pp. 121-184 (cleansing masks, creams, lotions); Chapter 11, pp. 185-208 (foundation, vanishing and day creams); Chapter 12, pp. 209-254 (emollients); Chapter 13, pp. 297-324 (facial treatment products); Chapter 14, pp. 325-380 (hand products); Chapter 15, pp. 381-460 (body and skin creams and lotions); and Chapter 16, pp. 461-484 (baby products); the contents of which are incorporated herein by reference.

The formulations of the invention are most preferably prepared such that the formulation (as occurring with any accompanying components) is substantially invisible upon application to the skin. This is particularly true in the case of many cosmetic formulations that are applied to the face or other exposed parts of the body, although it is also generally desirable that the formulation not be visible even if applied to non-exposed portions of the body. It will be recognized that in some cases, particularly with colored facial skin care products such as blushes, blemish covers, lipsticks and the like, the formulation will be designed to be visible on the skin; in such cases, it is desirable that the polyamine anti-irritant component itself be "invisible," that is, that it not adversely change the appearance of the overall formulation as applied to the skin.

In another embodiment of the invention, the present anti-irritant species can be formulated in a form for topical oral administration to treat pain or irritation in

the mouth, throat or other portions of the upper gastrointestinal tract such as that due to sore throats, canker sores, gum irritation or inflammation or the like, including such irritation as may be exacerbated by spicy or acidic foods as, for example, in the case of ulcers or heartburn. Suitable forms for such oral administration include liquids (e.g. mouthwash or gargle solutions), lozenges, tablets, pills and capsules. As with other topical forms described herein, the components used in such oral formulations should be chosen to be non-toxic. Methods for preparing oral formulations suitable for use in the present invention are well known in the art.

Similarly, formulations suitable for rectal, vaginal, nasal, pulmonary, respiratory, laryngopharyngeal, otic and ocular uses are contemplated and may be readily prepared.

Clinical Results

The anti-irritant efficacy of the formulations of the present invention was tested and confirmed in numerous clinical trials, the results of which are described in the examples below. While these examples further illustrate various aspects and preferred embodiments of the invention as described herein, they are examples only, and should not be considered as limiting the scope of the invention as set forth in the claims.

Example 1

Clinical Studies of Anti-Irritation Activity

The objective of the clinical trials was to determine whether and to what extent the compounds of the present invention reduced or prevented skin irritation caused by lactic acid, an α -hydroxy carboxylic acid known for its skin irritating potential. The trials were conducted in a double blind, randomized, vehicle-

controlled manner. Various formulations of the invention were tested in over 250 people.

1. Protocol

The subjects were women who had been screened and shown to exhibit normal to above normal susceptibility to irritation by the tested irritant. Tests were conducted in multiple panels of from 7 to 12 subjects each. Subjects were instructed not to wear any makeup or facial lotions to the clinic the day of testing. The subjects were instructed to wash their face with Ivory bar soap in the clinic prior to application of test solutions.

Lactic acid skin-irritant compositions were formulated in an appropriate vehicle prior to application to the skin of the subjects. In the majority of the tests, the irritant composition was 7.5% lactic acid dissolved in a 10% ethanol-in-water solution. Other skin tests, such as those using capsaicin or benzoyl peroxide, are also suitable for evaluating the anti-irritant activity of the compounds.

Test anti-irritant formulations were prepared by combining measured amounts of polyamine anti-irritants (Sigma or Aldrich) of the present invention (concentration 250 mM) in the lactic acid irritant composition. The test formulation was applied to a defined portion of the subject's skin, typically the face. Controls were performed by applying a corresponding formulation without any added polyamine anti-irritant to a contralateral portion of the subject's skin.

All test solutions (including controls) were applied in a double blind, randomized fashion using the prepared solutions as previously placed in coded vials designated for use on either the right or left side of the face (or other test area). Solutions were typically applied using a cotton swab (six strokes) or sponge applicator to the face and cheek area extending from the midline of the nose over to

the center of the cheek and from the cheek bone down to the jaw line. Application was made first to the right side and then to the left.

Sensory assessment scores were recorded for each treated side of the subject's skin every minute for 10 minutes or until three consecutive scores of "zero" irritation were obtained. The following scaled scores were used for sensory assessment:

Score	Description of Irritation
0	NO irritation
1	SLIGHT irritation -- (Barely perceptible stinging, burning or itching)
2	MILD irritation -- (Definite stinging, burning or itching)
3	MODERATE irritation -- (Distinctly uncomfortable stinging, burning or itching; constantly aware of irritation)
4	SEVERE irritation -- (Continuous stinging, burning or itching, and intensely uncomfortable; would interfere with daily routine)

Symptom scores were cumulated, separately for the anti-irritant-treated and control-treated areas, for each individual and also for the panel as a whole. Individuals not reporting a cumulative score of at least "7" on at least one treatment area were excluded (in a blinded fashion) from further analysis in order to ascertain anti-irritant efficacy with respect to the more severely-susceptible test subjects.

From a practical standpoint, scores of "0" and "1" on the above scale would be considered highly desirable for a commercial product because such a response would likely not result in a consumer ceasing to use a product. Some consumers, in fact, might view the "barely perceptible" sensations represented by a score of 1 to be an indication that a facial treatment skin care product (especially an exfoliant) was working as advertised. By contrast, irritation scores of "2", "3" and "4" would likely often result in a consumer never purchasing the product again.

In those subjects and skin samples where an irritation was sensed, the irritation commonly involved a spectrum of burn-sting-itch reactions over time. For example, a subject might at first experience a sting, but moments later might experience an itch with no sting. Subjects experiencing higher levels of irritation (e.g. scores of "3" or "4") occasionally exhibited erythema (visually observable inflammation) in addition to sensory irritation effects.

2. Results

Clinical tests, performed as generally described above, demonstrated that the polyamine anti-irritant compounds of the invention have significant and reproducible anti-irritant effects, particularly if administered simultaneously with an irritant compound.

A representative set of test results, performed using acid anti-irritant concentrations of 250 mM, is set forth in Tables 1 and 2 below. Table 1 reports representative test results using various straight-chain, branched-chain and heterocyclic polyamines. Table 2 lists representative test results for amino acid compounds of the lysine, arginine, histidine and ornithine families, including various derivatized amino acids.

Where multiple panels were studied ($n > 1$), the percent inhibition is reported as the average of observed values and represents the cumulative irritation inhibition value.

Anti-Irritant Data

TABLE 1

Polyamine Type	Compound	% inhibition (n)
Straight-Chain	Spermine•4HCl	52
	Spermidine	42
	Putrescine•2HCl	50 (n=2)
Branched-Chain	Protamine (Gr. IV)	37 (n=2)
Heterocyclic	HEPES	71 (n=2)
	Imidazole	50
	Piperazine	61

TABLE 2

Amino acid Family	Compound	% inhibition (n)
Lysine	L-Lysine•HCl	61 (n=2)
	D-Lysine•HCl	51 (n=2)
	L-Lysine methyl ester•2HCl	57
	L-Lysine ethyl ester•2HCl	52
	N- α -Acetyl-L-Lysine	63 (n=2)
	N- α -Acetyl-L-Lysine methyl ester•HCl	40
	N- ϵ -Acetyl-L-Lysine	46 (n=2)
	L-Lysinamide•2HCl	39
	Hydroxy-Lysine	60

Amino acid Family	Compound	% inhibition (n)*
Arginine	L-Arginine	39 (n=3)
	D-Arginine	38
	L-Arginine ethyl ester•2HCl	69 (n=2)
	Homo-Arginine	39
Histidine	L-Histidine	61 (n=2)
	D-Histidine	34
	L-Histidine methyl ester•2HCl	46 (n=2)
	L-Histidine benzyl ester•Di-p-toluenesulfonamide	56
	Carnosine	36 (n=2)
Ornithine	L-Ornithine•HCl	43 (n=2)
	Citrulline	35

15

* Unless stated otherwise, n=1. Note that n = number of panels, not subjects.

5

FIGURES 1 through 8 show more detailed experimental data for two panel tests conducted using L-arginine (FIGS. 1-4) and L-lysine (FIGS. 5-8) (250 mM each) as anti-irritant components of the subject formulations. FIGS. 1 and 5 show the time course of irritation responses for both anti-irritant-treated and non-treated (control) skin portions for the panels. FIGS. 2 and 6 show the cumulative irritation over time for the same panels, while FIGS. 3-4 and 7-8 show cumulative irritation suppression and treated/untreated irritation responses on a subject-by-subject basis. While individual responses vary somewhat, the overall efficacy of the subject formulations is evident.

10

As noted above, the anti-irritant compounds of the invention are preferably chosen from compounds that are not themselves irritating to the user. Ethylenediamine, a small straight-chain polyamine, is an example of a compound reported to have irritant properties (Merck Index, Eleventh edition). Preliminary

15

clinical tests of ethylenediamine using the protocol described above yielded variable results and suggested that the compound has relatively low anti-irritant properties (<20% inhibition) for some subjects and in fact may increase irritation somewhat (less than 20%) in some users.

5 **Example 2**

Dose-Response Study

A study of anti-irritant activity using different concentrations of L-arginine was conducted in order to assess the dose-response behavior of the present formulations. The lactic acid protocol described above was used. Irritation inhibition data are set forth in the following table and indicate anti-irritant activity at lower concentration (125 mM).

10

L-Arginine Concentration (mM)	Percent Inhibition
125	21%
250	53%

15

The foregoing examples are not intended to limit the scope of the present invention, which is set forth in the following claims. In particular, various equivalents and substitutions will be recognized by those skilled in the art in view of the foregoing disclosure, and these are contemplated to be within the scope of the invention.

20

What is claimed is:

1. A composition for topical application to an animal subject comprising
a topical vehicle;
an irritant ingredient contained in an amount capable of inducing skin
irritation in said subject; and
an anti-irritant component comprising an anti-irritant amount of one
or more aqueous-soluble polyamines having a plurality of protonated
amino moieties.
2. The composition of claim 1 wherein said aqueous-soluble polyamine
is selected from the group consisting of spermine, spermidine, putresine, protamine,
imidazole, piperazine, and HEPES.
3. The composition of claim 1 wherein said aqueous-soluble polyamine
is an amino acid having a positively-charged nitrogen-containing side chain.
4. The composition of claim 3 wherein said amino acid is selected from
the group consisting of arginine, lysine, histidine, and ornithine.
5. A composition for topical application to an animal subject comprising
a topical vehicle;
an irritant ingredient contained in an amount capable of inducing skin
irritation in said subject; and
an anti-irritant component comprising an anti-irritant amount of one
or more aqueous-soluble amino acids having a positively-charged
nitrogen-containing side chain.

6. The composition of claim 5 wherein said aqueous-soluble amino acid
is selected from the group consisting of arginine, lysine, histidine, and ornithine.
7. The composition of claim 5 wherein said anti-irritant component
comprises at least one derivatized amino acid having a positively-charged nitrogen-
containing side chain, said derivatized amino acid consisting of an amino acid and
a substituent selected from N- α -terminal substituents of the form RCO- and R-, and
C-terminal substituents of the form -NH₂, -NHNH₂, -NHR, -NR₂, and -OR (where
each R is independently selected from unbranched and branched, unsubstituted and
substituted lower alkyl, alkenyl, and alkynyl groups of from 1 to about 10 carbons,
aryl, alkaryl, aralkyl and cycloalkyl groups of from about 3 to about 20 carbons, and,
in the case of -NR₂, from cyclized groups forming (in attachment with the nitrogen
atom) a 5-8 membered heterocyclic ring optionally containing an oxygen or nitrogen
as a further ring heteroatom).
8. The composition of claim 7 wherein said derivatized amino acid is
selected from derivatives of arginine, lysine, histidine, and ornithine.
9. The composition of claim 7 wherein said RCO- substituent is an
acetyl substituent.
10. The composition of claim 7 wherein said derivatized amino acid is an
ester form of the amino acid.
11. The composition of claim 1 or 5 wherein said anti-irritant component
is present at a concentration of from about 10 mM to about 3000 mM.

12. The composition of claim 1 or 5 wherein said anti-irritant component is present at a concentration of from about 50 mM to about 2000 mM.

13. The composition of claim 1 or 5 wherein said anti-irritant component is present at a concentration of from about 100 mM to about 1000 mM.

14. The composition of claim 1 or 5 comprising an amount of said anti-irritant component capable of inhibiting mean cumulative skin irritation attributable to said irritant ingredient in a susceptible human population by at least about 20%.

15. The composition of claim 14 wherein said inhibition of skin irritation represents an average reduction in one or more of sting, burn and itch in a susceptible human population upon topical application of said composition, as compared to the level of irritation induced in said population upon topical application of a control formulation containing said irritant ingredient in a vehicle without said anti-irritant component.

16. The composition of claim 1 or 5 comprising an amount of said anti-irritant component capable of inhibiting by at least about 40% the cumulative skin irritation attributable to said irritant ingredient in at least 10% of the susceptible human population.

17. The composition of claim 16 wherein said inhibition of skin irritation represents an average reduction in one or more of sting, burn and itch in a susceptible human population upon topical application of said composition, as compared to the level of irritation induced in said population upon topical

application of a control formulation containing said irritant ingredient in a vehicle without said anti-irritant component.

18. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is a cosmetic product.

19. The composition of claim 18 wherein said composition comprises a skin exfoliant, skin peel or skin cell renewal agent.

20. The composition of claim 18 wherein said irritant ingredient is selected from the group consisting of carboxylic acids, keto acids, α -hydroxy acids, β -hydroxy acids, retinoids, peroxides, and organic alcohols.

21. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises lactic acid or a salt thereof.

22. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises glycolic acid or a salt thereof.

23. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises salicylic acid or a salt thereof.

24. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises a combination of lactic acid and salicylic acid, or salts thereof.

25. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises capryloyl salicylic acid or a salt thereof.
26. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises citric acid or a salt thereof.
27. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient is a retinoid selected from tretinoin, retinol, retinal and derivatives thereof.
28. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises benzoyl peroxide.
29. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises acetic acid or a salt thereof.
30. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises one or more of the group consisting of l-pyrrolidone-5-carboxylic acid, capryloyl salicylic acid, α -hydroxy decanoic acid, α -hydroxy octanoic acid, gluconolactone, methoxypropyl gluconamide, oxalic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, benzylic acid, gluconic acid, pyruvic acid and phenol.
31. The composition of claim 20 wherein said irritant ingredient comprises trichloroacetic acid or a salt thereof.
32. The composition of claim 20 wherein the pH of the composition is in the range of 1 to 6.

33. The composition of claim 20 wherein the pH of the composition is in the range of 2 to 4.
34. The composition of claim 20 having a concentration of said irritant ingredient of from about 0.01% to about 50%.
35. The composition of claim 20 having a concentration of said irritant ingredient of from about 0.5% to about 20%.
36. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is an antiperspirant or deodorant product.
37. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is a sunscreen, tanning or sunburn treatment product.
38. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is an insect repellent product.
39. The composition of claim 18 wherein said composition is a shaving or hair removal product selected from the group consisting of depilatory, bracer, cream, foam, gel and aftershave products.
40. The composition of claim 18 wherein said composition is a hair care or hair treatment product.

41. The composition of claim 40 wherein said composition is selected from the group consisting of shampoo, conditioner, colorant, dye, bleach, permanent wave and hair straightener products.
42. The composition of claim 18 wherein said composition is selected from the group consisting of cleansers, astringents, toners, rinses, serums and masks.
43. The composition of claim 18 wherein said composition is a facial cosmetic product.
44. The composition of claim 18 wherein said composition is selected from the group consisting of creams, lotions and moisturizers.
45. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is selected from the group consisting of soaps and detergents.
46. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is a topical drug product.
47. The composition of claim 46 wherein said irritant ingredient is capsaicin.
48. The composition of claim 46 wherein said composition is selected from the group consisting of antibiotic, analgesic, contraceptive, anti-acne and anti-dandruff products.

49. The composition of claim 48 wherein said irritant ingredient is benzoyl peroxide.
50. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated as a rectal or vaginal suppository, foam, cream, gel, ointment, douche or enema.
51. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for administration to the mouth, throat or lip.
52. The composition of claim 51 formulated as a lozenge, mouthwash or gargle.
53. The composition of claim 1 or 5 formulated as a liquid, gel, cream, emulsion, suspension or stick.
54. The composition of claim 1 or 5 formulated with a physical applicator.
55. The composition of claim 54 wherein said physical applicator is selected from the group consisting of cloths, tissues, swabs, bandages and wet wipes.
56. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for administration to the respiratory system.
57. The composition of claim 56 formulated as a mist or spray.

58. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for otic administration.103

59. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for administration to the reproductive system.

60. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for ocular administration.

61. The composition of claim 1 or 5 wherein said composition is formulated for administration to the gastrointestinal system.

62. The composition of claim 1 or 5 further comprising at least one second anti-irritant agent.

63. The composition of claim 62 wherein the total amount of said anti-irritant component and said second agent is capable of inhibiting mean cumulative skin irritation attributable to said irritant ingredient in a susceptible human population by at least about 20%.

64. The composition of claim 62 wherein the total amount of said anti-irritant component and said second agent is capable of inhibiting by at least about 40% the cumulative skin irritation attributable to said irritant ingredient in at least 10% of the susceptible human population.

65. The composition of claim 62 wherein said second agent is selected from the group consisting of potassium channel mediating, regulating or blocking agents, calcium channel blocking or regulatory agents, sodium channel blocking agents, steroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, aloe vera, chamomile, α -bisabolol, Cola nitida extract, green tea extract, tea tree oil, licorice extract, allantoin, urea, caffeine and other xanthines, and glycyrrhizic acid and its derivatives.

66. A composition for inhibiting skin irritation in an animal subject containing an anti-irritant component comprising an anti-irritant amount of one or more aqueous-soluble polyamines having a plurality of protonated amino moieties.

67. The composition of claim 66 wherein said aqueous-soluble polyamine is selected from the group consisting of spermine, spermidine, putrescine, protamine, imidazole, piperazine, and HEPES.

68. The composition of claim 66 wherein said aqueous-soluble polyamine is an amino acid having a positively-charged nitrogen-containing side chain.

69. The composition of claim 68 wherein said amino acid is selected from the group consisting of arginine, lysine, histidine, and ornithine.

70. A composition for inhibiting skin irritation in an animal subject containing an anti-irritant component comprising an anti-irritant amount of one or more aqueous-soluble amino acids having a positively-charged nitrogen-containing side chain.

71. The composition of claim 70 wherein said aqueous-soluble amino acid is selected from the group consisting of arginine, lysine, histidine, and ornithine.

72. The composition of claim 70 wherein said anti-irritant component comprises at least one derivatized amino acid having a positively-charged nitrogen-containing side chain, said derivatized amino acid consisting of an amino acid and a substituent selected from N- α -terminal substituents of the form RCO-, and R-, and C-terminal substituents of the form -NH₂, -NHNH₂, -NHR, -NR₂ and -OR (where each R is independently selected from unbranched and branched, unsubstituted and substituted lower alkyl, alkenyl, and alkynyl groups of from 1 to about 10 carbons, aryl, alkaryl, aralkyl and cycloalkyl groups of from about 3 to about 20 carbons, and, in the case of -NR₂, from cyclized groups forming (in attachment with the nitrogen atom) a 5-8 membered saturated heterocyclic ring optionally containing an oxygen or nitrogen as a further ring heteroatom).

73. The composition of claim 72 wherein said derivatized amino acid is selected from derivatives of arginine, lysine, histidine, and ornithine.

74. The composition of claim 66 or 70 comprising said anti-irritant component in a concentration of from about 10 mM to about 3000 mM.

75. The composition of claim 66 or 70 comprising said anti-irritant component in a concentration of from about 50 mM to about 2000 mM.

76. The composition of claim 66 or 70 comprising said anti-irritant component in a concentration of from about 100 mM to about 1000 mM.

77. The composition of claim 66 or 70 wherein said inhibition of skin irritation represents a reduction in skin irritation attributable to a pre-existing skin disease or skin irritation condition.

78. The composition of claim 77 wherein said skin irritation is attributable to atopic dermatitis, non-atopic dermatitis, asthma, rhinitis, conjunctivitis, eczema, psoriasis or infectious disease.

79. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is ocular irritation.

80. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is respiratory system irritation.

81. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is gastrointestinal irritation.

82. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is reproductive system irritation.

83. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is irritation of a mucous membrane.

84. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is irritation of epidermal skin.

85. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is irritation of dermal skin.

86. The composition of claim 77 wherein said skin irritation is attributable to environmental exposure to one or more of sunlight, low humidity, wind, cold temperature, or hot and humid conditions.

87. The composition of claim 77 wherein said skin irritation is attributable to exposure to an irritating chemical agent.

88. The composition of claim 87 wherein said irritating chemical agent exposure is attributable to application of a topical product.

89. The composition of claim 88 wherein said product is selected from the group consisting of antiperspirant, deodorant, sunscreen, tanning, sunburn treatment, insect repellent, exfoliant, skin peel, skin cell renewal, fragrance, shaving or hair removal, hair care or hair treatment, eye care or contact lens solutions, cleanser, astringent, toner, rinse, serum, masks, facial cosmetic, cream, lotion, moisturizer, soap, detergent, and topical drug products.

90. The composition of claim 88 wherein said composition is packaged with instructions directing administration of said composition before, with or following administration of said topical product.

91. The composition of claim 87 wherein said irritating chemical agent exposure is attributable to insect sting or bite, or to plant exposure.

92. The composition of claim 76 wherein said skin irritation is attributable to one or more of shaving, skin cleansing or bathing, sweating, and physical skin trauma.

93. The composition of claim 66 or 70 wherein said skin irritation is attributable to dry skin.

94. The composition of claim 66 or 70 comprising an amount of said anti-irritant component capable of inhibiting said skin irritation in subjects experiencing the same by an average of at least about 20%.

95. The composition of claim 66 or 70 comprising an amount of said anti-irritant component capable of inhibiting said skin irritation by at least about 40% in at least 10% of the subjects experiencing the same.

96. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated as a rectal or vaginal suppository, cream, foam, gel, ointment, enema or douche.

97. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for administration to the mouth, throat or lip.

98. The composition of claim 97 formulated as a lozenge, mouthwash or gargle.

99. The composition of claim 66 or 70 formulated as a liquid, gel, cream, emulsion, suspension or stick.

100. The composition of claim 66 or 70 formulated with a physical applicator.

101. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for administration to the respiratory system.

102. The composition of claim 101 formulated as a mist or spray.

103. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for otic administration.

104. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for administration to the gastrointestinal system.

105. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for ocular administration.

106. The composition of claim 66 or 70 wherein said composition is formulated for administration to the reproductive system.

107. The composition of claim 66 or 70 further comprising at least one second anti-irritant agent.

108. The composition of claim 107 wherein said second agent is selected from the group consisting of potassium channel mediating, regulating or blocking agents, calcium channel blocking or regulatory agents, sodium channel blocking agents, steroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, aloe vera, chamomile, α -bisabolol, Cola nitida extract, green tea extract, tea tree oil, licorice extract, allantoin, urea, caffeine and other xanthines, and glycyrrhizic acid and its derivatives.

109. A method for inhibiting skin irritation associated with an irritant ingredient contained in an applied topical formulation, comprising topically administering to an animal subject the composition of claim 1 or 5.

110. A method for inhibiting skin irritation in a animal subject comprising topically administering to the subject the composition of claim 66 or 70.

111. The method of claim 110 wherein said composition is administered within about three hours prior to application to the subject of a second topical formulation containing an irritant ingredient.

112. The method of claim 110 wherein said composition is administered substantially simultaneously with application to the subject of a second topical formulation containing an irritant ingredient.

113. The method of claim 110 wherein said composition is administered to inhibit skin irritation attributable to a pre-existing animal skin disease or skin irritation condition.

114. The method of claim 110 wherein said skin irritation is ocular irritation.

115. The method of claim 110 wherein said skin irritation is respiratory system irritation.

116. The method of claim 110 wherein said skin irritation is gastrointestinal system irritation.

117. The method of claim 110 wherein said skin irritation is reproductive system irritation.

118. The method of claim 110 wherein said skin irritation is irritation of a mucuous membrane.

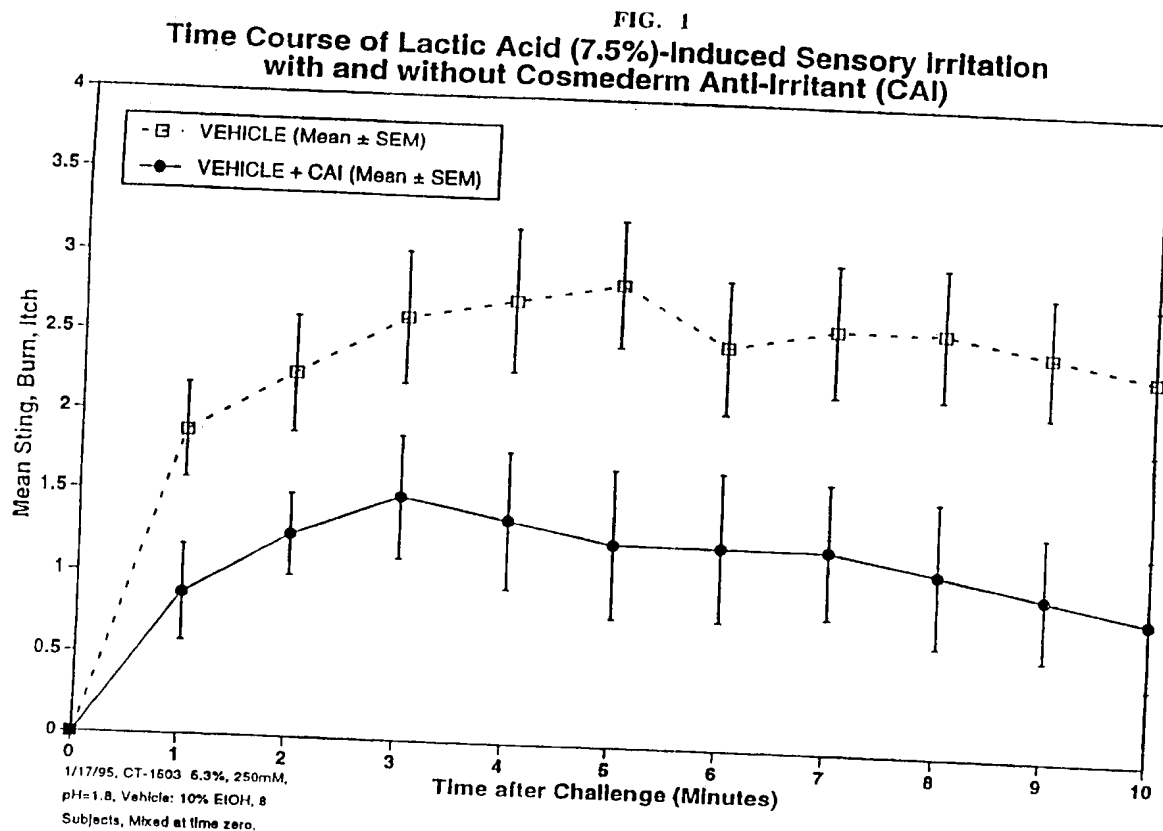
119. The method of claim 110 wherein said skin irritation is irritation of epidermal skin.

120. The method of claim 110 wherein said skin irritation is irritation of dermal skin.

121. The method of claim 113 wherein said skin irritation is attributable to environmental exposure to one or more of sunlight, low humidity, wind, cold temperature, or hot and humid conditions.

122. The method of claim 113 wherein said skin irritation is attributable to exposure to an irritating chemical agent.

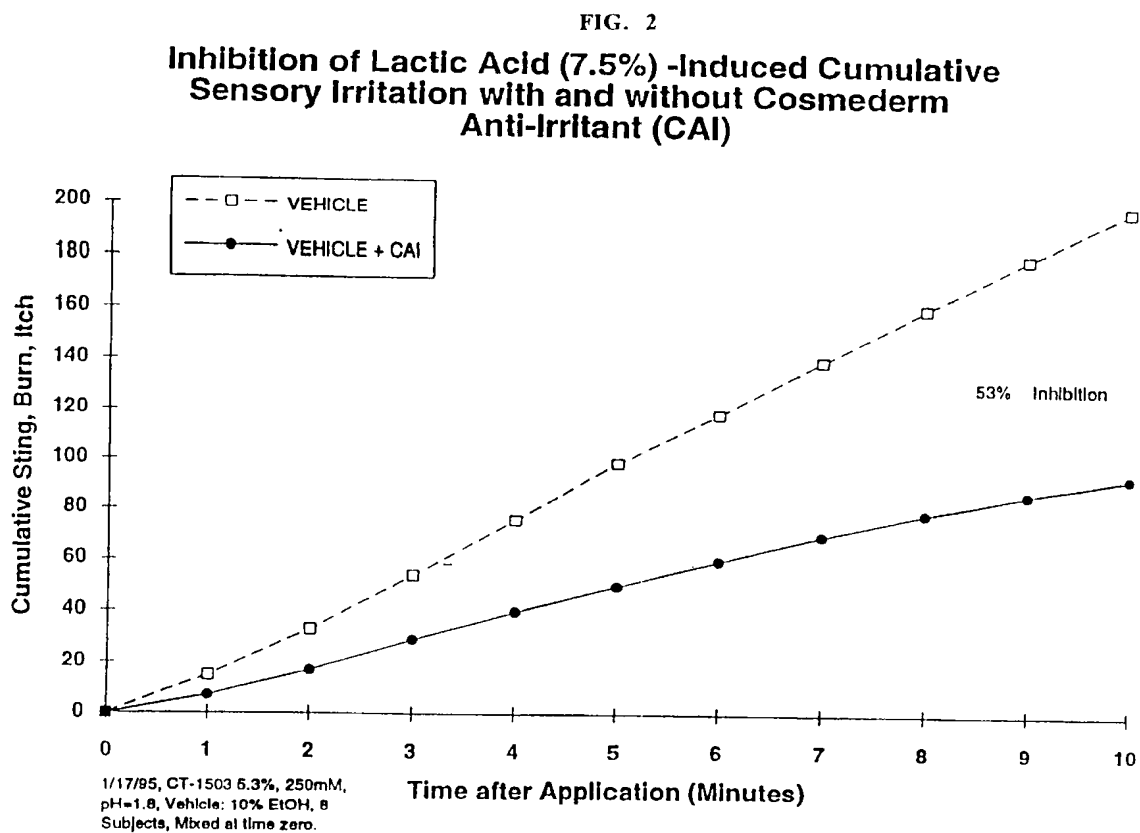
123. The method of claim 113 wherein said skin irritation is attributable to one or more of shaving, skin cleansing or bathing, and physical skin trauma.



WO 96/23490

1/8

PCT/US96/01289



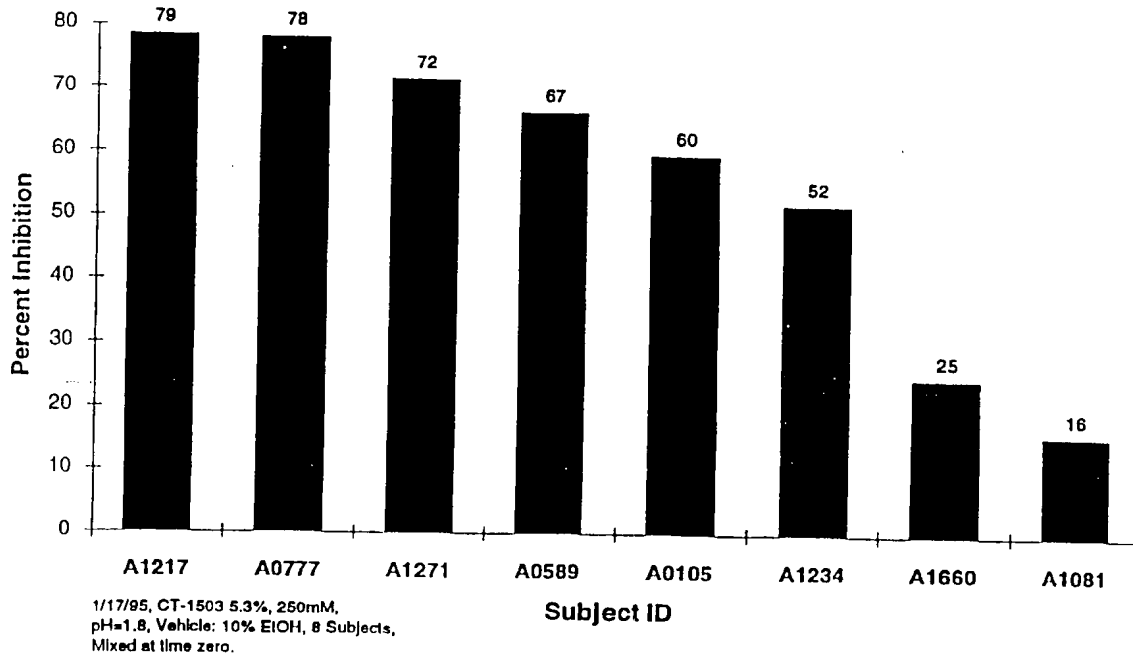
WO 96/23490

2/8

PCT/US96/01289

FIG. 3

Suppression of Individual Subject's Sensory Irritation by Lactic Acid (7.5%) with and without Cosmederm Anti-Irritant (CAI)



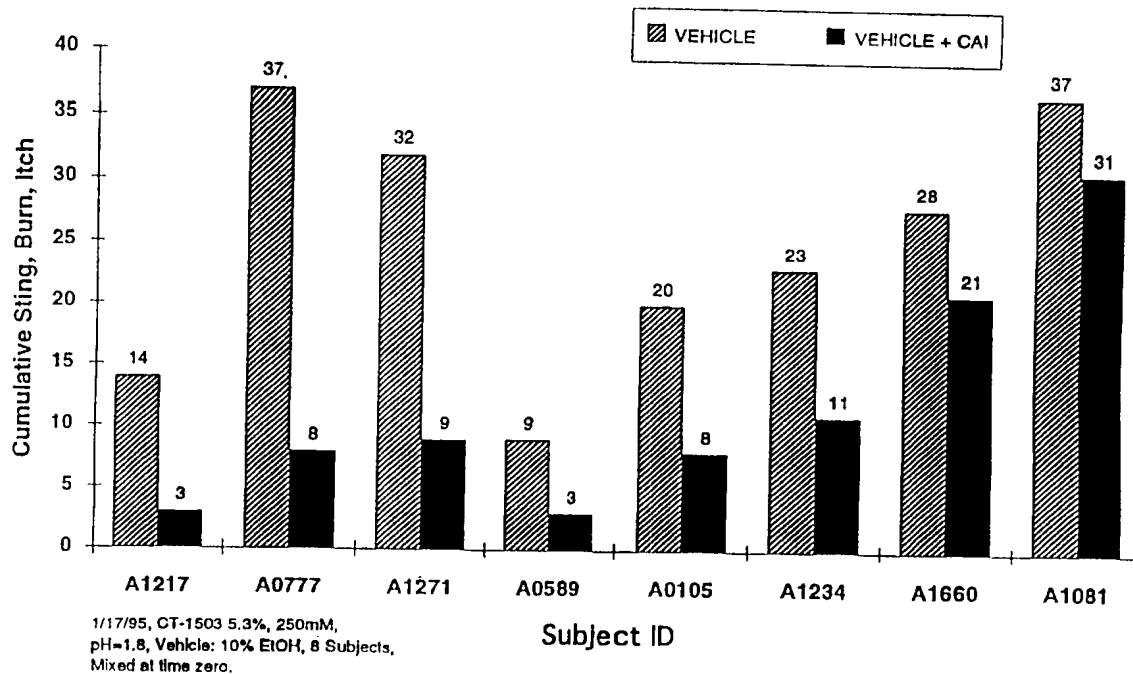
W/O 96/23490

3/8

PCT/US96/01289

FIG. 4

Individual Subject's Cumulative Sensory Irritation Induced by Lactic Acid (7.5%) with and without Cosmederm Anti-Irritant (CAI)



W/O 96/23490

4/8

PCT/US96/01289

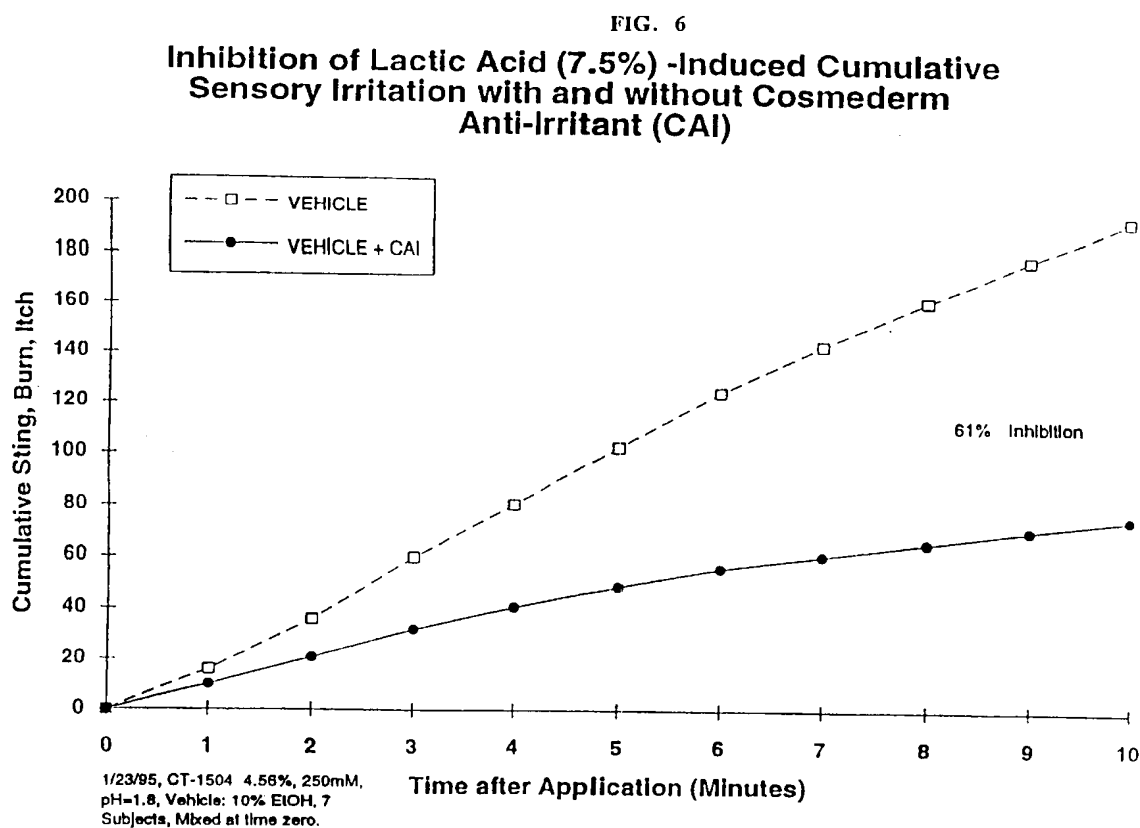
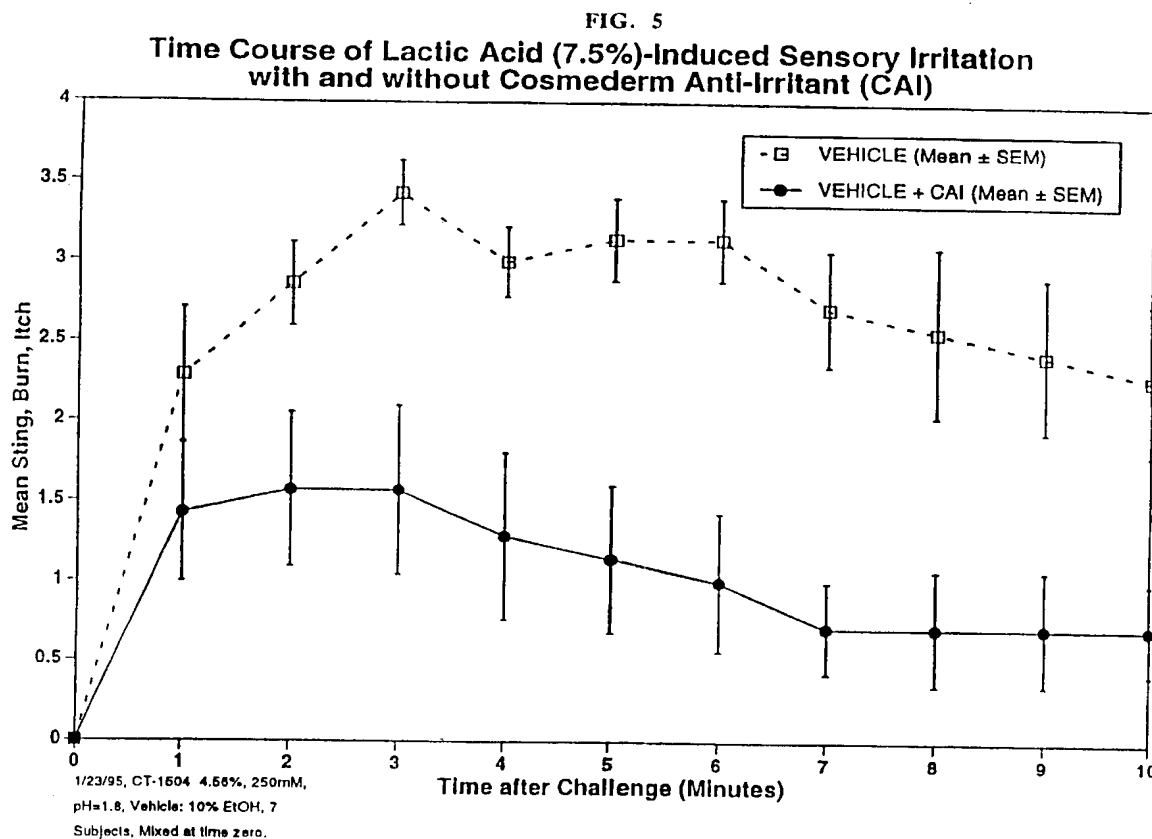
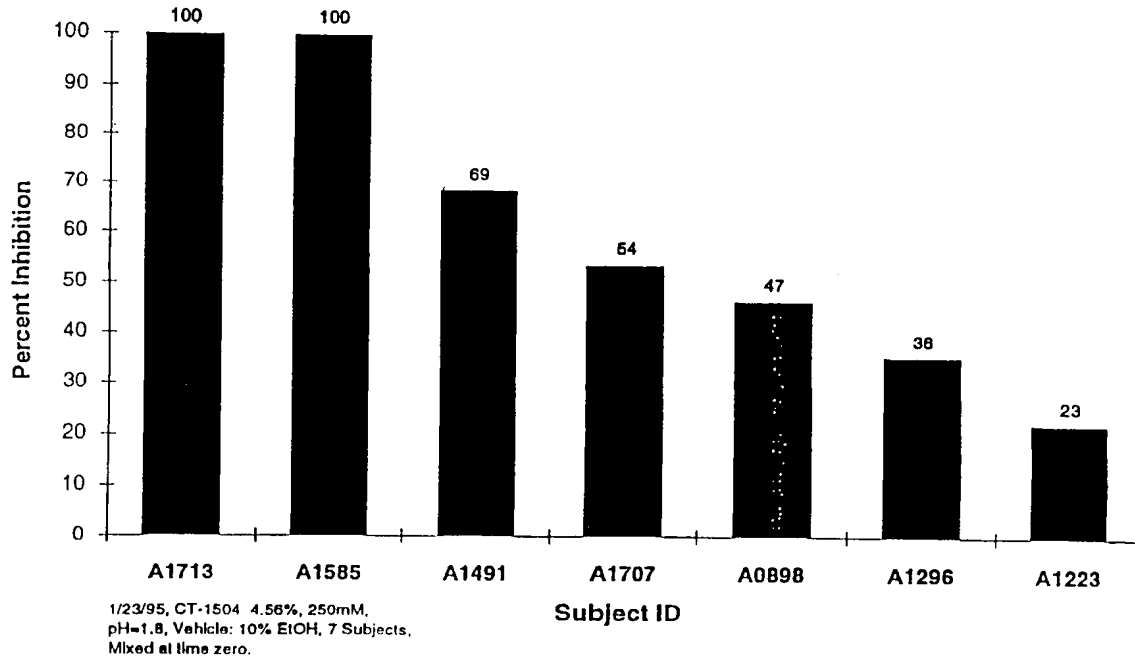


FIG. 7

Suppression of Individual Subject's Sensory Irritation by Lactic Acid (7.5%) with and without Cosmederm Anti-Irritant (CAI)



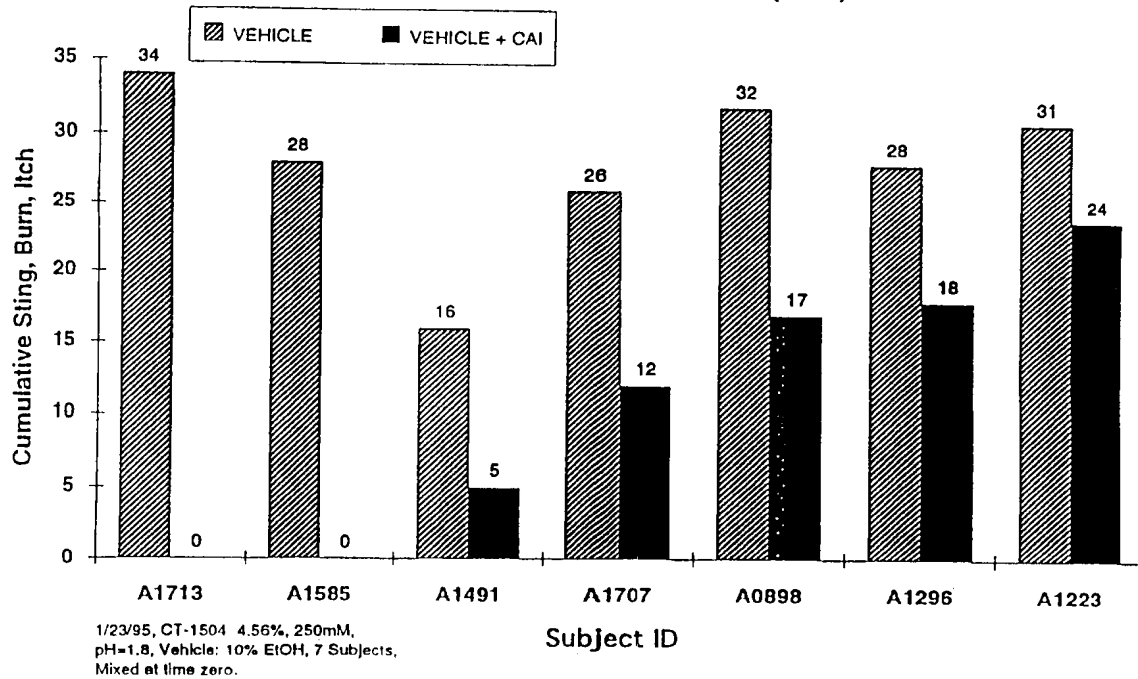
WO 96/23490

7/8

PCT/US96/01289

FIG. 8

Individual Subject's Cumulative Sensory Irritation Induced by Lactic Acid (7.5%) with and without Cosmederm Anti-Irritant (CAI)



WO 96/23490

8/8

PCT/US96/01289

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/01289
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 31/13 US CL : 514/579, 823, 828, 829, 830, 831, 887, 922, 974 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN. CASONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 87021350, von den DRIESCH ET AL, Zeitschrift für Hautkrankheiten, 61 (16), 15 August 1986. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 92027940, VILUKSELA, "Characteristics and modulation of dithranol (anthralin)-induced skin irritation in the mouse ear model", Archives of Dermatological Research, 283 (4), 1991. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 92013249, WILHELM et al, "Effect of sodium lauryl sulfate-induced skin irritation on in vivo percutaneous penetration of four drugs", Journal of Investigative Dermatology, 97 (5), November 1991. See entire abstract.	1-123

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be part of prior art *E* earlier document published on or after the international filing date *L* documents which may have been in priority claim(s) or which is cited to establish the priority date of a claim or claims or other special features (as specified) *O* documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to be obvious in view of the document in which it is contained *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to be obvious in view of the document in which it is contained combined with one or more other such documents, each contribution being obvious in a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 28 MAY 1996	Date of mailing of the international search report 06 JUN 1996
Name and mailing address of the ISA/IUS International Search Authority PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3130 Telephone No. (703) 308-1235	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/01289
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 88153675, PIACENTINI et al, "Free and protein-conjugated polyamines in mouse epidermal cells. Effect of high calcium and retinoic acid", Journal of Biological Chemistry, 263 (8), 15 March 1988. See entire abstract.	1-123
Y	MEDLINE ABSTRACT No. 90268590, SASAKI et al, "Enhancing effect of pyrrolidone derivatives on transdermal penetration of phenolsulphonphthalein and indomethacin from aqueous vehicle", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 38 (3), March 1990. See entire abstract.	1-123